

Artigo

## A Incorporação das Medidas de Volumes Pulmonares na Interpretação dos Testes de Função Pulmonar

The role of lung volumes measurement in interpretation of pulmonary function tests

Sérgio Saldanha Menna Barreto<sup>1</sup>

### Resumo

Os volumes pulmonares estáticos, obtidos ao final do ciclo ventilatório corrente e ao final de manobras inspiratória e expiratória máximas, são chamados volumes pulmonares absolutos (VPA), e se estruturam na capacidade residual funcional (CRF), na capacidade pulmonar total (CPT) e no volume residual (VR). Os VPA não podem ser medidos diretamente pela espirometria, cuja mensuração aporta outros importantes parâmetros de volume, como a capacidade vital (CV) e suas subdivisões; a capacidade inspiratória (CI); e o volume de reserva expiratória (VRE).

A CRF é determinada pelo equilíbrio entre o recolhimento elástico do pulmão e da parede torácica, considerando-se as constantes de tempo expiratório e atividade dos músculos inspiratórios durante a expiração; a CPT é determinada pela força dos músculos respiratórios e pela oposição entre os recolhimentos elásticos do pulmão e da parede torácica; o VR é determinado, em crianças, pela força dos músculos respiratórios e a complacência da parede torácica, em crianças e em adultos, pela oclusão de vias aéreas em adultos. A mensuração dos VPA é realizada pela pletismografia de corpo inteiro (padrão-ouro), pelos métodos de diluição de gases e exames de imagens.

A indicação de mensuração dos VPA se baseia no significado de seus mecanismos determinantes, em paralelo ao avanço no conhecimento atual da fisiopatologia pulmonar. Os VPA qualificam e quantificam os distúrbios ventilatórios obstrutivos pela identificação funcional de hiperinsuflação e aprisionamento de ar e são essenciais para o diagnóstico de distúrbios ventilatórios restritivos e mistos, sendo que as informações deles advindas são úteis em muitas doenças e condições clínicas.

Palavras chaves/descriptores: distúrbios ventilatórios, função pulmonar, volumes pulmonares

### Abstract

Static lung volumes obtained at the end of the current ventilatory cycle and the end of maximal inspiratory and expiratory maneuvers are called absolute lung volumes (VPA), and represent the functional residual capacity (FRC), total lung capacity (TLC) and volume residual (VR). The VPA cannot be directly measured by spirometry, which brings another important measurement parameters of volume as vital capacity (VC) and its subdivisions inspiratory capacity (IC) and expiratory reserve volume (ERV).

The CRF is determined by the balance between the elastic recoil of the lung and the chest wall, the expiratory time-constants and the inspiratory muscle activity during expiration; CPT is determined by the strength of respiratory muscles and the opposition between the elastic recoil of the lung and the chest wall; VR is determined by the strength of respiratory muscles, chest wall compliance in children and occlusion of airways in adults. The measurement of VPA is held by body plethysmography (gold standard), by the methods of dilution of gases and imaging tests.

The indication for measurement of VPA is based on the meaning of its determinants mechanisms in parallel to advance the current understanding of pulmonary pathophysiology. OS VPA qualify and quantify the obstructive disorders with functional identification of hyperinflation and air trapping and are essential for the diagnosis of restrictive and mixed ventilatory disorders, and the resulting information of them are useful in many diseases and clinical conditions.

Key words: lung volumes, pulmonary function, ventilatory disorders.

1. Professor Titular, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Endereço para correspondência:** Rua Dr. Barbosa Gonçalves 262 Chácara das Pedras 91330-320 Porto Alegre, RS.

**Email:** smenna@terra.com.br

## Introdução

O capítulo dos volumes pulmonares, como as provas de função pulmonar, teve início com a capacidade vital (CV), que se constituiu na matriz dos volumes estáticos de determinação direta. Historicamente, passa, a seguir, pela ventilação voluntária máxima, tornando-se matriz dos testes forçados, por meio da manobra de capacidade vital forçada (CVF). Para a plena avaliação dos volumes pulmonares, fez-se necessária a mensuração dos volumes pulmonares absolutos, constituídos pelos volumes obtidos (i) espontaneamente ao final do ciclo ventilatório corrente, e ao final de manobras (ii) inspiratória e (iii) expiratória máximas, isto é, pela determinação da capacidade residual funcional (CRF), do volume residual (VR) e da capacidade pulmonar total (CPT).

Na prática de obtenção dos volumes absolutos, a determinação da CRF é predominantemente o procedimento inicial e essencial, pois expirando-se maximamente se chega ao VR, e inspirando-se maximamente, atinge-se a CPT.

## Mensuração dos volumes pulmonares

O VR – quantidade de ar não exalado pela CV–, que faz parte da CRF e da CPT, não pode ser medido diretamente, mas tecnicamente a mensuração da CRF costuma ser o procedimento inicial.

Quatro métodos ou técnicas têm sido usados para a medida da CRF e, por extensão, a todos os volumes absolutos:<sup>1,2</sup> pletismografia de corpo inteiro; método de diluição de gases inertes, constituídos de dois tipos – diluição do hélio por respirações múltiplas em circuito fechado, e lavagem do nitrogênio por respirações múltiplas em circuito aberto –; técnicas radiológicas (radiografias simples de tórax; tomografia computadorizada do tórax; imagens de ressonância magnética do tórax). Cada um desses métodos tem algumas inexatidões. O método pletismográfico é considerado o padrão áureo.

## Determinantes dos volumes pulmonares

O entendimento dos mecanismos determinantes dos volumes pulmonares absolutos é essencial para a correta interpretação de seus resultados e para indicação adequada de suas mensurações.

Em exposição sucinta: a CRF é determinada pelo equilíbrio entre o recolhimento elástico do pulmão e da parede torácica, pelas constantes de tempo expiratório e pela atividade dos músculos inspiratórios durante a expiração; a CPT é determinada pela força dos músculos respiratórios e pela oposição entre os recolhimentos elás-

ticos do pulmão e da parede torácica; o VR é determinado pela força dos músculos respiratórios, a complacência da parede torácica em crianças e a oclusão de vias aéreas em adultos.<sup>3,4</sup>

## Indicações para uso clínico dos volumes pulmonares absolutos<sup>3-6</sup>

Após mais de meio século de domínio da espirometria expiratória forçada, avanços tecnológicos estão permitindo que se estenda a investigação funcional para outros aspectos da fisiologia e da fisiopatologia respiratórias, entre eles, a avaliação dos volumes pulmonares absolutos na rotina da investigação funcional pulmonar.

O consenso ATS/ERS estabeleceu que os parâmetros básicos para a interpretação apropriada dos testes de função pulmonar são CV, VEF<sub>1</sub>, VEF<sub>1</sub>/CV e CPT. Isto permite o diagnóstico dos padrões fundamentais: obstrutivo, restritivo e misto. O VR não foi explicitado, mas está embutido nas mensurações de CV e CPT.

A mensuração dos volumes pulmonares absolutos tem contribuído para o entendimento e para definir a conduta em muitas doenças e situações clínicas, entre elas: diagnóstico de hiperinsuflação e aprisionamento de ar; diagnóstico de distúrbios restritivos; diagnósticos de defeito ventilatório misto; resposta broncodilatadora; correção do volume pulmonar na capacidade de difusão pulmonar; normalização da resistência e condutância das vias aéreas ao volume pulmonar; avaliação de risco e de prognóstico na cirurgia de redução de volume pulmonar no enfisema; asma; apoio diagnóstico à espirometria; obesidade; sono; radiação e quimioterapia; investigação de dispneia.

## Diagnóstico de hiperinsuflação e aprisionamento de ar<sup>3,7,8</sup>

Pacientes tabagistas ou com outros fatores de risco, apresentando tosse crônica/prolongada, inespecífica, recebem o diagnóstico clínico de *bronquite crônica (simples)*; a *bronquite crônica obstrutiva* é definida pela espirometria, e o diagnóstico de *enfisema pulmonar*, por mensuração dos volumes pulmonares absolutos (além de padrões radiológicos e anatomopatológicos). A BC obstrutiva e o enfisema pulmonar obstrutivo constituem-se, como se sabe, na *doença pulmonar obstrutiva crônica* (DPOC).

A *hiperinsuflação pulmonar* consiste em aumento anormal do volume de gás nos pulmões, ao final de uma expiração corrente. É, portanto, um diagnóstico definido pela CRF, podendo também ser acompanhado, variavelmente, de aumento do VR (aprisionamento de ar) e de aumento da CPT.

As pneumopatias obstrutivas se definem por limi-

tação do fluxo aéreo. A DPOC estabelece, progressivamente, limitação ao fluxo aéreo, não totalmente reversível, o que se associa a mecanismos fisiopatológicos de *aprisionamento de ar e enfisema*.

O enfisema se desenvolve por mecanismos estáticos e dinâmicos. Os estáticos, decorrentes de destruição do parênquima pulmonar, reduzem acentuadamente seu recolhimento elástico; os e dinâmicos, fazem obstrução ao fluxo e à oclusão de vias aéreas. Na redução da retração elástica pulmonar, com aumento da complacência, haverá modificação da curva de relação volume-pressão do sistema respiratório, com o equilíbrio mecânico do sistema, sendo alcançado a um volume maior do que o normalmente previsto (*hiperinsuflação*). Mas, usualmente, o que predomina é o mecanismo dinâmico, que ocorre em limitações do fluxo aéreo, ao longo da expiração.

Embora, na prática de interpretação dos volumes, a expressão hiperinsuflação seja inadequadamente reservada para aumento da CPT, esta nem sempre está aumentada nas doenças obstrutivas. Neste tipo de doença, é muito mais frequente o aumento do VR e da CRF, bem como entre as relações VR/CPT e CRF/CPT, indicando que a CPT não aumentou ou aumentou, proporcionalmente, menos. Nesse caso, portanto, seria mais preciso empregar hiperinsuflação com testes alterados: hiperinsuflação em VR em CRF ou em CPT.

Em pneumopatias obstrutivas moderadas e graves, o aumento dos volumes pulmonares é proporcionalmente maior no VR do que na CRF e desta para a CPT. O volume residual aumenta primeiro, seguido pela CRF. No processo de envelhecimento normal, a CRF e VR aumentam devido à perda progressiva da elasticidade pulmonar.

## Capacidade vital<sup>3,4,9</sup>

A CV é o maior volume contido na CPT, fisiologicamente, entre 70% e 80%. Na inter-relação entre os volumes pulmonares, a relação CV e CPT é conspícua, sendo que, na espirometria, representa a CPT. Casos leves de enfisema podem estar associados com aumento da CV, devido ao aumento de CPT, decorrente de maior distensão dos pulmões (hiperinsuflação estática). No entanto, na maioria dos pacientes obstrutivos, mecanismos dinâmicos de hiperinsuflação e aprisionamento de ar aumentam o VR, e, conseqüentemente, reduzem a CV em intensidade não compensada pelo aumento da complacência pulmonar. Em pneumopatias obstrutivas moderadas a graves, a CVF é menor do que a CV medida lentamente (CVL) ou a CV realizada em dois tempos (CV combinada). A *compressão dinâmica* das vias aéreas em expiração forçada, ao longo de toda a manobra, comprime os gases e leva ao fechamento mais precoce de vias aéreas, aprisionando os gases com aumento do VR e redução simultânea da CV.

Assim, o padrão predominante dos volumes pulmonares absolutos em DVO é o aumento da CPT, da CRF, do VR (aumento de VR/CPT), com redução da CV.

A redução da CV em DVO é relativamente menos intensa do que a redução do fluxo aéreo em porcentagens do normal. Em distúrbios ventilatórios obstrutivos com redução acentuada da CV, pode haver defeito misto nos quais a limitação ao fluxo aéreo está associada à redução da CPT e ambos contribuem para a redução da CV. Assim, DVO com CV baixa é indicação de mensuração de volumes pulmonares para a confirmação de distúrbio ventilatório misto.

Em distúrbios ventilatórios restritivos, cujo diagnóstico é dado pela redução da CPT, a CV está reduzida em quase todos os casos, mas esta redução não é suficiente para fazer o diagnóstico de DVR, mesmo em ausência de obstrução das vias aéreas.

Em 1.173 pacientes, apresentados como exemplo, com diagnóstico de diferentes doenças intersticiais pulmonares e sem obstrução em vias aéreas, a média de CPT (% do previsto) foi significativa ( $p < 0,001$ ) menor que a média da CV em todos os pacientes; a sensibilidade da CV para diagnosticar restrição (CPT < 5º percentil) foi 69,3% e o valor preditivo positivo foi 88,5%. Em restrições leves, a redução da CPT pode não se acompanhar de redução da CV, o que talvez possa expressar a relação diferente entre estes parâmetros nas fases precoce e tardia das doenças intersticiais pulmonares requerendo melhor entendimento. As evidências demonstraram, na prática, que mensuração espirométrica da CV não é suficiente para a identificação de restrição entre leve a moderada.

Em estudo com 1.831 pacientes consecutivos, adultos caucasianos, 12,3% apresentaram defeito restritivo; sendo que em de 470 pacientes com CVF abaixo do previsto, 41% tiveram restrição confirmada, por mensuração de volumes pulmonares em; em 264 pacientes com padrão espirométrico restritivo, isto é, CVF baixa (< 80% predito) e VEF<sub>1</sub>/CVF normal ou acima do normal, o valor preditivo positivo foi de 58%. Por outro lado, com a CVF normal, o valor preditivo negativo é de 2,4%.

## Capacidade inspiratória<sup>10</sup>

A Capacidade inspiratória (CI) é o máximo volume inspirado, a partir de uma posição de expiração passiva (em nível de repouso expiratório em VC), constituindo-se na *fração inspirada* da manobra da CPT. Seus determinantes diretos são essencialmente elásticos. A CI é a diferença entre a CPT e a CRF. O significado funcional da CI é dado pela estimativa indireta do grau de hiperinsuflação pulmonar em repouso, sendo que a sua mensuração tem sido usada para avaliar câmbios na CRF. Em adultos jovens saudáveis, a CI corresponde a 0,55 - 0,60 da CPT

sendo o VRI o maior dos volumes pulmonares. A razão CI/CPT pode ser utilizada para a medida de hiperinsuflação de repouso, na avaliação de pacientes com DPOC e para a avaliação da hiperinsuflação dinâmica (HD): no exercício incremental, corresponde ao volume pulmonar de final de expiração (VPFE); o aumento do VPFE na HD acompanha a uma redução da CI e de CI/CPT.

A facilidade operacional da CI é devido a sua mensuração feita por espirometria, podendo ser repetida durante o exercício; e a relação com a CPT se beneficia do fato de que a CPT não apresenta variação significativa com o exercício (pode ser empregada a CPT basal para todos os cálculos). Um ponto de corte de 0,25 para CI/CPT foi identificado como preditor independente de mortalidade por qualquer causa em DPOC e em pneumopatias em geral.

Nesse sentido, o padrão predominante dos volumes pulmonares (absolutos e diretos), em DVO, passariam a ser os incrementos de CPT, CRF e VR, com aumento de VR/CPT, redução da CV e redução da CI com redução de CI/CPT.

## Diagnóstico de distúrbios restritivos<sup>4,7,11,12</sup>

Em normalidade do fluxo aéreo avaliado na espirometria, CV reduzida é proporcional à limitação de expansão do tórax e sugere defeito ventilatório restritivo (DVR), o que tem de ser confirmado pelo achado de uma CPT abaixo do limite inferior do previsto/5º percentil ("CPT reduzida").

A CPT é o volume pulmonar com significado absoluto (100%) para definição de padrão fisiopatológico: presença de anormalidade restritiva que se expressa por CPT abaixo do limite inferior do previsto. Em espirometrias com  $VEF_1/CVF$  normal ou elevada, a restrição pulmonar pode ser criteriosamente suspeitada, com 95% de certeza, com  $CV(F) < 60\%$  do limite inferior do previsto ou 50% do predito normal. Partindo de casos de doenças de aspecto clínico ou radiológico restritivo, a espirometria, com redução proporcional de  $VEF_1/CVF$ , possibilita o diagnóstico funcional de distúrbio ventilatório restritivo e remete à mensuração da CPT.

A CPT, como já mencionado, resulta da relação entre a força inspiratória e a distensibilidade do sistema respiratório. Na CPT, é o pulmão distendido que mais contribui para as forças de retração elástica do sistema respiratório, (no entanto, na relação pressão-volume, a partir de cerca de 60% do volume máximo, a elasticidade da parede torácica passa também a se opor à expansão do pulmão). Em defeitos restritivos, a CRF diminui devido ao aumento do recolhimento elástico do tecido pulmonar – ex. fibrose pulmonar – ou devido à elastância da parede

torácica – ex. derrame pleural).

Redução da CRF na obesidade e gravidez, não constitui uma restrição pulmonar real e deve ser expressa apenas descritivamente. Reduções isoladas do VR são muito pouco frequentes, mas têm sido relatadas. Nos distúrbios restritivos, por mecanismo intrapulmonar (como nas doenças intersticiais pulmonares), a tendência do VR é não ser atingido, permanecendo dentro dos limites previstos. Mas podem estar menos reduzidos ou ter redução proporcional à da CPT.

Curiosamente, em restrição intrapulmonar, o VR poderá estar levemente aumentado, por oclusão de vias aéreas a baixos volumes pulmonares ou por mecanismos não elucidados. Quando ocorre fraqueza dos músculos inspiratórios, o equilíbrio entre a força muscular e a distensão do sistema acontece abaixo do volume previsto para a CPT, que, então, estará reduzida, o mesmo sucedendo com a pressão de retração elástica máxima. Quando houver maior resistência elástica (menor complacência) do parênquima pulmonar (como na fibrose pulmonar), o equilíbrio será atingido igualmente antes do volume pulmonar previsto, com redução da CPT, contudo com alta pressão de retração elástica máxima.

Em espirometria com limitação ao fluxo aéreo (DVO) e  $CV(F)$  reduzida, esta redução da  $CV(F)$  ocorre mais por hiperinsuflação e aprisionamento de ar e menos por restrição concomitante.

## Diagnósticos de defeito ventilatório misto<sup>11-14</sup>

*Como suspeitar criteriosamente de restrição ou de defeito misto pela espirometria?* Em restrição pulmonar, também ocorre redução da CV, mas não em todos os casos. Em algumas séries de casos, tem sido investigada a exatidão das medidas espirométricas da  $CV(F)$  e fluxos expiratórios que podem levar à suspeita de presença de distúrbio restritivo.

Os resultados de exames de função pulmonar, em um total de 12.693 adultos caucasianos, mostraram que, em indivíduos sem obstrução das vias aéreas, a restrição pode ser positivamente, predita se a  $CVF$  é  $< 55\%$  do predito em homens ou  $< 40\%$  em mulheres, evidenciando e que a restrição pode ser descartada se  $CVF$  é de 100% do predito em homens ou  $> 85\%$  em mulheres. Em pacientes obstrutivos, a espirometria não pode diagnosticar, com segurança um defeito restritivo associado, todavia pode descartar a restrição se a  $CVF$  for  $> 85\%$  do predito em homens ou  $> 70\%$  em mulheres.

Em 259 pacientes adultos consecutivos avaliados com espirometria e volumes pulmonares, a CPT correlacionou-se fortemente com a  $CVF$  ( $r=0,66$ ); em algoritmo resultante do estudo, apenas paciente com  $CVF < 85\%$

previsto e  $VEF_1/CVF \geq 55\%$  requereram mensuração dos volumes pulmonares após a espirometria para diagnóstico de efeito restritivo.

Em uma série de 4.774 pacientes com pneumopatias obstrutivas autorreportadas, o grau de hiperinsuflação, determinado por VR e VR/CPT, foi fortemente associado com o grau de obstrução pelo  $VEF_1\%$  predito, não fazendo, entretanto, distinção acurada entre DPOC e asma. De 1.872 pacientes com CV reduzida, determinada pela espirometria, 87% apresentavam hiperinsuflação (elevados VR e VR/CPT) e 9,5% apresentavam CPT reduzida, caracterizando uma "superposição de restrição".

## Enfisema e fibrose pulmonares combinados<sup>14,16,17</sup>

A combinação entre fibrose e enfisema (CPFE do inglês *combined pulmonary fibrosis and emphysema*) é uma associação clínica e anatomopatológica muito identificada atualmente, com predominância em indivíduos masculinos e tendo o tabagismo como prevalente fator de risco. As lesões enfisematosas, de padrão centrilobular, envolvem lobos superiores e as lesões intersticiais, fibróticas, nas zonas inferiores, médias e subpleurais de ambos os pulmões. Nos quadros fibróticos, têm sido descritos faveolamento, pneumonia intersticial usual, pneumonia intersticial descamativa, pneumonia em organização ou pneumonia intersticial inespecífica, assim como bronquiectasias de tração.

Os testes de função pulmonar, em pacientes com CPFE, apresentam-se diferentes dos testes de padrão funcional em pacientes com DVO e DVR e com distúrbio ventilatório misto. Parece não haver um padrão funcional mecânico pulmonar característico, e sim parâmetros variáveis que expressam compensações entre hiperinsuflação e complacência alta do enfisema com a perda de volume e rigidez estática da fibrose. Os resultados obtidos, em uma série de 60 homens e uma mulher com CPFE, foram os seguintes: (média e desvio padrão): CPT  $88\% \pm 17$  (% predito), VR  $90\% \pm 32$  (% predito), CVF  $88\% \pm 18$  (% predito),  $VEF_1$   $80\% \pm 21$  (% predito),  $VEF_1/CVF$   $69\% \pm 13$ .

A capacidade de difusão pelo monóxido de carbono  $37\% \pm 16$  (% predito) e o coeficiente de transferência pelo CO  $46\% \pm 19$  (% predito) seriam aditivos entre as anormalidades existentes, havendo discrepância entre a capacidade de difusão e as variáveis espirométricas, incluindo os volumes de determinação direta. Duas séries brasileiras com 11 e 17 pacientes apresentaram resultados semelhantes.

## Resposta broncodilatadora<sup>18-20</sup>

O diâmetro das vias aéreas intratorácicas aumenta com o aumento do volume pulmonar. Em pacientes com obstrução das vias aéreas, o aumento da CRF (hiperinsuflação) é um mecanismo compensatório à obstrução. Experimentalmente, a ação sobre o sistema nervoso autônomo, com efeito broncodilatador, reduz a CRF, enquanto a ação broncoconstritora eleva a CRF. Nas mesmas condições, a CPT não se modifica.

O teste broncodilatador deve ser visto como um instrumento importante de avaliação funcional pulmonar e não somente como uma rotina tradicional e inconsequente da espirometria. O emprego terapêutico do broncodilatador, em pacientes com limitação reversível do fluxo aéreo, melhora a função pulmonar pelo aumento da condutância das vias aéreas, reduzindo a hiperinsuflação dinâmica durante o volume corrente. Também é válido lembrar, que a redução da CRF hiperinsuflada se manifesta na espirometria por aumento da CI, além da CV.

Nos testes espirométricos, de uso clínico de rotina, a variação broncodilatadora produz aumento da CVF, correspondendo à queda do VR fazendo com que os fluxos instantâneos sejam medidos em volumes menores do que o foram antes do broncodilatador. Esse dado reduz a diferença comparada dos fluxos, no mesmo volume (isovolume), visível na superposição das curvas. Ademais, a inspiração profunda que antecede a manobra expiratória forçada tende a reduzir o calibre das vias aéreas de pacientes com pneumopatia crônica, como também pode interferir nos resultados dos testes. Tem sido observada maior efetividade da broncodilatação quando a espirometria é realizada por manobra de esforço submáximo, a partir do fim da inspiração corrente, e não da CPT.

Definida a relação inversa entre CI e CRF, a CI deveria ser parte integrante do teste broncodilatador. Aceitando-se a invariabilidade ou efeito mínimo sobre a CPT, a redução da CRF (pelo aumento da CI) é um marcador da broncodilatação, mesmo sem registro de aumento significativo de fluxos – quando a em baixos volumes pulmonares.

Em 84 pacientes com enfisema avançado, considerados irreversíveis (resposta  $< 10\%$  no  $VEF_1$ ), a ação broncodilatadora sobre os volumes pulmonares, após 15 a 30 minutos de 200 mcg de salbutamol apresentou os seguintes resultados: (i) 83 % dos pacientes mostraram redução significativa ( $\geq 10\%$  do predito normal, desde que fora do IC de 95%), em um ou mais dos volumes absolutos e aumentos na CI, na CVF e CVL e em  $VEF_1/CVF$  (pelo aumento de CVF); (ii) o VR mostrou câmbios maiores; (iii) houve modesta, mas consistente redução da CPT, diversamente de registros anteriores, o que pode ter diminuído a magnitude de redução da CRF, do VR e

aumento de CI e CV; (iv) pacientes com enfisema que tiveram maior hiperinsuflação basal, exibiram/apresentaram maior magnitude de redução de volumes.

### Correção do volume pulmonar na capacidade de difusão pulmonar<sup>21,22</sup>

A capacidade de difusão pulmonar é medida pela taxa de transferência de monóxido de carbono (DCO) do alvéolo para os capilares em relação à pressão motriz do gás através das membranas alvéolo-capilares. A área (e a espessura) da superfície alvéolo-capilar e a taxa de hemoglobina são outros determinantes da capacidade de difusão. Os métodos usados para a medida da capacidade de difusão são os de respiração única ou de respiração múltipla. O mais usado é o de respiração (*single breath/sb*) única de uma mistura de gases constituídos por hélio (He) e monóxido de carbono (CO). O He avalia simultaneamente o volume alveolar ( $V_A$ ) em que ocorre a transferência do CO. O  $V_A$  representa o volume pulmonar estimado, em que o CO é distribuído e transferido através da membrana alveolar capilar. Assim, um  $V_A$  correto é essencial para a mensuração exata da DCO.

Em indivíduos normais, a determinação do  $V_A$  (somado ao volume morto calculado dentro da técnica) corresponde a CPT por pletismografia (CPTpletis), podendo ser aceito como fidedigno. Entretanto, em pacientes com pneumopatias, principalmente, por obstrução das vias aéreas, as alterações distributivas da ventilação podem reduzir a diluição do gás inalado (He) e conduzir a valores de  $V_A$  que são acentuadamente inferiores ao  $V_A$  real medido pela pletismografia (CPTpletis), levando a valores inexatos de DCO. Para corrigir esta possibilidade, tem sido sugerida uma mensuração separada, e mais acurada, do  $V_A$  como técnicas de diluição de gases por respiração múltipla ou pletismografia. A substituição do valor de  $V_A$ , obtido por respiração única, pelo novo valor seria uma correção para os efeitos de má-distribuição do gás marcador inalado (no caso o He). Existem, entretanto, outras considerações técnicas que podem ser feitas, no sentido da existência uma discrepância significativa entre o  $V_A$  pela respiração única ( $V_{Asb}$ ) e CPT pletis (ou  $V_A$  pletis). Uma forma de abordar este fato, seria relatar os dois valores e calcular uma razão entre eles:  $V_{Asb}/V_{Apletis}$ . Enfim, não é um assunto resolvido, mas enfatiza o papel dos volumes pulmonares na mensuração da DCO.

### Normalização da resistência e condutância das vias aéreas ao volume pulmonar<sup>23,24</sup>

A resistência das vias aéreas (Rva) é definida como a diferença de pressão por unidade de fluxo aéreo

ao longo da ventilação. Mede-se pela diferença entre a pressão na boca e a pressão alveolar, divididos pela taxa de fluxo aéreo (expressa-se em  $\text{cm H}_2\text{O}/\text{L/s}$ ). A condutância das vias aéreas (Gva) - o inverso da Rva ( $1/R_v$ ) - é o fluxo gerado por unidade de pressão através das vias aéreas (expressa-se em  $\text{L/s}/\text{cm H}_2\text{O}$ ). Rva e Gva são, então, parâmetros recíprocos. A Rva tem relação curvilínea com o volume pulmonar, aumentando significativamente à medida que se aproxima do VR. A Gva tem uma relação linear com o volume pulmonar, diminuindo com a redução do volume pulmonar e tendo interrupção ao nível do VR.

O cálculo do volume pulmonar permite a correção da Rva e Gaw ao volume em que as variáveis foram medidas, consistindo na resistência específica e na condutância específica das vias aéreas:  $sR_{aw}$   $sG_{aw}$ . No método pletismográfico, a Rva e a Gva são medidos simultaneamente, e o volume operacional é o volume de gás torácico (VGT) usualmente correspondente à CRF.

Quando CRF e CPT são reduzidos por ressecção, perdas correspondentes de vias aéreas produzem à redução da Gva, mas a correção de volume permite que a  $sG_{va}$  permaneça normal. Em pneumopatia restritiva, a pressão elástica está aumentada em um contexto de CPT (e eventualmente CRF) reduzida e a  $sG_{va}$  pode ser supranormal (assim como fluxos espirométricos supranormais). Em pacientes com DPOC a Gva aumenta menos que o normal com a ampliação do volume pulmonar, principalmente se houver um grande VR.

### Avaliação de risco e de prognóstico na cirurgia de redução de volume pulmonar no enfisema<sup>25,26</sup>

Na DPOC, a hiperinsuflação/enfisema prejudica a função dos músculos da parede torácica, aumenta a dispneia, dificulta o afastamento do ventilador, diminui o desempenho ao exercício e aumenta a mortalidade. Em pacientes com enfisema grave que satisfazem os critérios de indicação, a cirurgia de redução de volume pulmonar pode aumentar o  $VEF_{1,}$  a distância caminhada e a qualidade de vida.

Em modelos de avaliação do comportamento dos parâmetros funcionais na cirurgia redutora de volume no enfisema, tanto em parênquima heterogêneo como em homogêneo, a razão VR/CPT foi melhor preditor pré-operatório, independente do aumento da CVF no pós-operatório. Isto teve tanto implicações práticas sobre a avaliação pré-operatória, como conceituais sobre os mecanismos de aumento da CRF, após redução de volume pulmonar.

Estudos hemodinâmicos têm mostrado que a relação CI/CPT correlaciona-se com o tamanho do coração. Pacientes com  $IC/CPT \leq 0,25$  tinham enchimento ventri-

cular esquerdo e índice de função ventricular inferior aos que tinham  $IC/CPT > 0,25$ . A hiperinsuflação aumenta a pressão intratorácica, diminui o retorno venoso e os volumes ventriculares, com redução do volume sistólico do ventrículo esquerdo. A cirurgia de redução de volume pulmonar, diminuindo a hiperinsuflação, melhora a função cardíaca, expressando a melhora funcional e sobrevivida dos pacientes.

## Volumes pulmonares absolutos na asma<sup>27-29</sup>

A curva de relações estáticas pressão-volume (PV), na asma crônica moderada a grave, mostra um deslocamento para a esquerda, ou seja, a qualquer volume pulmonar o recolhimento elástico é reduzido - aumento da complacência-, comparado com normal.

Em asmáticos crônicos, as evidências obtidas sugerem que não há correlação entre a progressão de alterações (remodelamento) nas vias aéreas e a deterioração da função pulmonar. A mensuração das pressões de recolhimento elástico estático obtida em pacientes com intensidades variadas de asma persistente, tem mostrado que a perda acentuada de rebote elástico contribui com percentagem significativa para a limitação ao fluxo aéreo que caracteriza a asma. Tem sido considerado o fato de que esta alteração mecânica possa se acentuar, seguindo-se à recorrência das crises asmáticas e ser um componente importante na limitação do fluxo aéreo expiratório.

Entre as várias explicações para o fenômeno encontra-se o estresse de relaxamento mecânico que conduz à perda do recolhimento elástico. Mas ainda é um assunto em aberto. Discrepâncias em métodos de mensuração da CPT, na crise asmática, tornam o tema mais complexo. Entretanto, técnicas radiográficas, acompanhando a recuperação de pacientes em crises asmáticas espontâneas, mostraram progressiva recuperação da CPT.

Os volumes pulmonares absolutos, usualmente aumentam, de forma aguda e reversivelmente, em crise de broncoconstrição, melhor detectado em asma moderada e grave. Explicações para aumentos de CRF e VR (com redução da CI) são naturalmente aceitas pelos fatores dinâmicos broncoconstritivos desencadeados, mas o aumento da CPT não obedeceria a um mecanismo obstrutivo direto, explicando-se mais provavelmente pela mecânica estática, com redução do recolhimento elástico e aumento do impulso para músculos inspiratórios expandirem o tórax.

Paradoxalmente, alguns pacientes com espirometria normal, no intervalo das crises asmáticas, podem apresentar padrão restritivo, com  $VEF_1/CV(F)$  normal ou alta, CV e CPT reduzidas, sem aumento da CRF. Em uma série de 413 pacientes com asma (não obesos, observa-

ção prévia de asma e confirmação de hiper-reatividade) sem obesidade ( $IMR < 30$ ) e DCO normal, 32 (8%) apresentaram restrição pulmonar. Anteriormente, restrição em asma já havia sido registrada em relatos de casos. Oclusão de vias aéreas e aumento do tônus muscular de vias aéreas inferiores, reduzindo a complacência pulmonar (mais frequentemente a complacência aumenta na asma) têm sido especulados.

Vê-se, portanto, que os volumes de pulmonares absolutos são também parte do diagnóstico funcional na asma.

## Dúvidas diagnósticas na espirometria<sup>30-34</sup>

A redução proporcional de  $VEF_1/CVF$  (isto é, redução da CVF e  $VEF_1$  com o coeficiente  $VEF_1/CVF$  normal) impõem problemas de diagnóstico. Usualmente, levanta a possibilidade de distúrbio ventilatório restritivo (DVR) e conduz à medida de volumes absolutos, sempre que materialmente possível. A eventual normalidade da CPT deixa uma indefinição - diagnóstica, chamada de Padrão Indeterminado Inespecífico (*NIIPS* do original inglês *non-specific pattern*). O PI, como forma de diagnóstico funcional, não tem tido aceitação plena, não sendo foi incluído no último consenso ATS/ERS.

Desse modo, pode-se enunciar o problema PI em relação aos parâmetros alterados: redução do  $VEF_1$ , da CV(F) e de aumento do VR (vê-se que se a CV está reduzida e a CPT normal o VR só poderá estar aumentado). O VR está aumentado por todas as causas de obstrução de vias aéreas (pelos mecanismos de aprisionamento de ar, compressão dinâmicas das vias aéreas, enfisema), por congestão vascular pulmonar (pouca repercussão) ou por enfraquecimento dos músculos expiratórios. Pela prevalência das condições clínicas que elevam o VR, a maior possibilidade é de que seja de pneumopatia obstrutiva. Obstrução de vias aérea com redução de  $VEF_1/CV(F)$  e com aumento de VR sugere limitação ao fluxo aéreo a baixos volumes pulmonares e oclusão das vias aéreas antes do esvaziamento completo previsto pelas propriedades elásticas. Então, redução proporcional de  $VEF_1$  e de CV(F) associada com aumento isolado de VR seriam expressão de obstrução a nível de vias aéreas periféricas. No entanto, asma tem sido um diagnóstico frequente, explicando o aumento de VR por oclusão de vias aéreas ao final da expiração.

A conclusão paralela - redução proporcional de  $VEF_1/CVF$  não exclui automaticamente obstrução - representa um raciocínio fisiopatológico de trabalho, sujeito a contestações.

Em uma série de 100 pacientes randomizados - 7.702 pacientes com PI e com DLCO acima do limite in-

ferior do previsto –, a condição de base encontrada teve, entre homens/mulheres, a seguinte prevalência percentual: hiper-reatividade brônquica com obesidade 26/40 e sem obesidade 18/26; pneumopatia crônica em 21/8; obesidade 11/0; outros diagnósticos 24/25 (com mais de um caso: insuficiência cardíaca congestiva, doenças musculares, câncer de pulmão, doenças da parede torácica). Observa-se, pois, que asma, DPOC e obesidade foram os diagnósticos mais encontrados. Série brasileira encontrou resultados similares em 67 pacientes com PI/NSP.

## Obesidade<sup>34,35</sup>

A obesidade é uma situação clínica em que ocorre um padrão peculiar de restrição; não havendo redução na CPT, mas na CRF e no VRE. Pela prevalência de obesidade em países ocidentais, este tema se torna relativamente relevante.

Em 373 pacientes com valores normais para a função das vias aéreas e variada intensidade de índices de massa corporal (IMC) foi encontrado uma relação linear entre o IMC, a CV e a CPT, sendo que o valor médio permaneceu dentro dos limites de normalidade, mesmo para pacientes obesos mórbidos. Entretanto, a CRF e o VRE diminuíram exponencialmente com o aumento do IMC, com os pacientes respirando próximos ao VR. Com OMC de 30kg/m<sup>2</sup>, a CRF e o VRE foram de 75% e 47%, respectivamente, dos valores para uma pessoa com IMC de 20kg/m<sup>2</sup>.

Em estudo da relação entre síndrome metabólica e prejuízo à função pulmonar avaliada por espirometria, incluindo 121.965 pacientes, entre homens e mulheres, com média de idade 45,7 ±12,3 anos, padrão restritivo (CVF < 5º percentil + VEF<sub>1</sub>/CVF normal) foi encontrado em 5.654 (4,6%) pacientes e padrão obstrutivo em 7.923 (6,5%) pacientes. A obesidade abdominal foi o mais forte fator independente preditor de comprometimento da função pulmonar.

## Sono<sup>36,37</sup>

Durante o sono normal é detectada leve redução na ventilação. Ocorre pequena redução na CRF e um mais acentuado aumento da resistência a vias aéreas supraglóticas, associado com queda do tônus muscular e suporte.

Alguns estudos com cuidadosa monitorização ple-tismográfica durante a noite tem encontrado queda acima da queda normal (controles) da CRF em pacientes com asma leve, acompanhado de redução da atividade muscular tônica dos músculos inspiratórios, e aumento associado da resistência das vias aéreas. Durante o sono-REM, a queda da CRF foi equivalente entre asmáticos e controles. Em pacientes com DPOC não foi assinalada queda da CRF

durante o sono, fato considerado pelos pesquisadores como refletindo uma operação de diferentes mecanismos de hiperinsuflação nas duas condições obstrutivas. A redução da CRF no sono não apresentou relação com a conhecida hipoxemia do sono e a piora da asma noturna.

## Radiação e quimioterapia<sup>38</sup>

Os efeitos da combinação da radioterapia torácica (RT) quimioterapia (QT) sobre a função pulmonar têm sido avaliados e, nesse sentido, os relatos são poucos.

Uma série de 100 pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, tratados com protocolos, incluindo radioterapia RT e QT foram avaliados pré- e pós-tratamento, com testes de função pulmonar, constituídos por espirometria, volumes e capacidade de difusão (DCO). Nenhum tratamento ou fatores dos pacientes foram associados significativamente com parâmetros espirométricos. A associação QT- RT, comparado com RT isolada foi associada com CPT menor pós-tratamento (92% vs 107%). Estadiamento nodal (N2-3 vs N1) tumores centrais, ≥ 6 campos de tratamento e volume do tumor (≥ 100cm<sup>3</sup>) foram preditivos de menor CPT pós-RT. Em análise univariada, o uso de qualquer QT, e/ou o uso de QT concorrentes vs sequenciais foram preditivo de menor DCO pós-RT. Idade 60 anos, estadiamento nodal (N2-3 vs N1) tumores centrais, ≥ 6 campos de tratamento e volume do tumor (≥ 100cm<sup>3</sup>) foram também associados com menor DCO após conclusão do tratamento. Os autores concluíram que a adição de QT exacerba significativamente a redução pós-RT da CPT e da capacidade de difusão pulmonar.

## Investigação de dispneia

Dispneia é uma experiência subjetiva de mecanismos complexos e multifatoriais, e como tal, de múltiplas possibilidades etiológicas.

A investigação do diagnóstico causal da dispneia de origem obscura, após os exames funcionais de rotina (incluindo testes de broncodilatação e broncoprovocação, além dos exames de imagens indicados), não prescinde da realização de *testes de exercício cardiopulmonar*. Aumento agudo dos volumes pulmonares absolutos, identificação de hiperinsuflação dinâmica, intercâmbio de gases, e função cardiovascular, entre outros, devem ser investigados e se constituem em capítulo próprio.

## Reflexão final

O acréscimo de informações advindas da mensuração dos volumes absolutos, e também pela redescoberta da contribuição efetiva de volumes de obtenção direta,

como a capacidade inspiratória, auxilia o pneumologista a entender muitas das condições que enfrenta no cotidiano assistencial. Não só a CPT é essencial para o diagnóstico de restrição pulmonar e defeitos ventilatórios mistos, mas a CRF e as razões VR/CPT e CI/CPT são bastante expressivas para quantificar as consequências dos fenômenos fisiopatológicos obstrutivos das vias aéreas. Decisões de

tratamento clínico e cirúrgico podem ser tomadas a partir de resultados da mensuração dos volumes. Assim, a incorporação dos volumes pulmonares enriquece a prática regular da avaliação funcional pulmonar, associados à espirometria e à determinação da capacidade de difusão pulmonar.

## Referências

- Wanger JI, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson D, Macintyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pellegrino R, Viegi G. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005; 26(3):511-22.
- Hankinson JL, Stocks J, Peslin R. Reproducibility of lung volume measurements. *Eur Respir J*. 1998;11(3):787-90.
- Leith DE, Brown R. Human lung volumes and the mechanisms that set them. *Eur Respir J* 1999; 13:468-72.
- Gibson GJ. Lung volumes and elasticity. *Clin Chest Med* 2001; 22:623-35
- Pellegrino R1, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005; 26(5):948-68.
- Pereira CAC, Neder JA (Editores). Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar 2002. *J Pneumol* 2002. 28: S2 - S238
- Hughes JMB. O Interpreting pulmonary function tests. *Breathe* 2009; 103-110.
- Gagnon P, Guenette JA, Langer D, Laviolette L, Mainguy V, Maltais F, Ribeiro F, Saey D. Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:187-201.
- Brusasco V, Pellegrino R, Rodarte JR. Vital capacities in acute and chronic airway obstruction: dependence on flow and volume histories. *Eur Respir J*. 1997; 10(6):1316-20.
- Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, Celli BR. 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.
- Boros PW, Franczuk M, Wesolowski S. Value of spirometry in detecting volume restriction in interstitial lung disease patients. *Spirometry in interstitial lung diseases*. *Respiration*. 2004 ;71(4):374-9.
- Glady CA1, Aaron SD, Lunau M, Clinch J, Dales RE. A spirometry-based algorithm to direct lung function testing in the pulmonary function laboratory. *Chest*. 2003;123(6):1939-46.
- Vandevoorde JI, Verbanck S, Schuermans D, Broekaert L, Devroey D, Kartounian J, Vincken W. Forced vital capacity and forced expiratory volume in six seconds as predictors of reduced total lung capacity. *Eur Respir J*. 2008; 31(2):391-5.
- Dykstra BJ1, Scanlon PD, Kester MM, Beck KC, Enright PL. Lung volumes in 4,774 patients with obstructive lung disease. *Chest*. 1999 Jan;115(1):68-74.
- Cottin V, Nunes H, Brillat PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune I, Valeyre D, Cordier JF; Groupe d'Etude et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM O P). Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005; 26(4):586-93.
- Silva DR, Gazzana MB, Barreto SS, Knorst MM. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema in smokers. *J Bras Pneumol*. 2008 Oct;34(10):779-86.
- Olívia Meira Dias, Bruno Guedes Baldi, André Nathan Costa, Carlos Roberto Ribeiro Carvalho Combinação de fibrose pulmonar e enfisema: uma doença cada vez mais reconhecida] *Bras Pneumol*.2014;40(3):304-312
- Pellegrino R1, Rodarte JR, Brusasco V. Assessing the reversibility of airway obstruction. *Chest*. 1998 ;114(6):1607-12.
- O'Donnell DE1, Forkert L, Webb KA. Evaluation of bronchodilator responses in patients with "irreversible" emphysema. *Eur Respir J*. 2001;18(6):914-20.
- 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.
- Gibson GJ. Clinical tests of Respiratory Function. Great Britain: Macmillan. 3rd ed, 2009. pp 431.
- Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Wanger J. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005; 26(4):720-35.
- Pride NB Airflow resistance In: Hughes JMB, Pride NB. Lung Functions Tests: Physiologica Principles and Clinical Applications. London: Saunders.1999:28-43.
- Pereira CAC, Moreira MAF. Pletismografia-resistência das vias aéreas. *J Pneumol* 2002; 28(Suplemento 3):S139-S150.
- Geddes D1, Davies M, Koyama H, Hansell D, Pastorino U, Pepper J, Agent P, Cullinan P, MacNeill SJ, Goldstraw P. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med*. 2000;343(4):239-45.
- Criner GJ1, Cordova F, Sternberg AL, Martinez FJ. The National Emphysema Treatment Trial (NETT): Part I: Lessons learned about emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184(7):763-70.
- Gelb AF1, Licuanan J, Shinar CM, Zamel N. Unsuspected loss of lung elastic recoil in chronic persistent asthma. *Chest*. 2002;121(3):715-21.
- Pellegrino R1, Brusasco V. On the causes of lung hyperinflation during bronchoconstriction. *Eur Respir J*. 1997;10(2):468-75.
- Miller A1, Palecki A. Restrictive impairment in patients with asthma. *Respir Med*. 2007 ;101(2):272-6.
- Stănescu D. Small airways obstruction syndrome. *Chest*. 1999;116(1):231-3
- Hyatt RE1, Cowl CT, Bjoraker JA, Scanlon PD. Conditions associated with an abnormal nonspecific pattern of pulmonary function tests. *Chest*. 2009;135(2):419-24
- Iyer VN1, Schroeder DR, Parker KO, Hyatt RE, Scanlon PD. The nonspecific pulmonary function test: longitudinal follow-up and outcomes. *Chest*. 2011;139(4):878-86.
- D'Aquino LC; Rodrigues SCS;Barros JA; Rubin AR; Rosário Filho NA; Carlos A Pereira CAC . Predizendo redução da CPT em pacientes com CVF reduzida e relação VEF1/CVF normal ou elevada (Predicting reduced TLC in patients with low FVC and a normal or elevated FEV1/FVC ratio). *J Bras Pneumol* 2010; 36(4)
- Jones RL, Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest*. 2006;130(3):827-33
- Leone N, Courbon D, Thomas F, Bean K, Jégo B, Leynaert B, Guize L, Zureik M. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(6):509-16.
- Ballard RD, Irvin CG, Martin RJ, Pak J, Pandey R, White DP. Influence of sleep on lung volume in asthmatic patients and normal subjects. *J Appl Physiol* (1985). 1990;68(5):2034-41.
- White JE, Drinnan MJ, Smithson AJ, Griffiths CJ, Gibson GJ. Respiratory muscle activity during rapid eye movement (REM) sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1995 ;50(4):376-82.
- Gopal R, Starkschall G, Tucker SL, Cox JD, Liao Z, Hanus M, Kelly JF, Stevens CW, Komaki R. Effects of radiotherapy and chemotherapy on lung function in patients with non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 56(1):114-20.
- American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):211-77.
- ERS Task Force1, Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, O'Donnell DE, Puente-Maestu L, Schols AM, Singh S, Whipp BJ. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J*. 2007; 29(1):185-209.