

Artigo

Teste de broncodilatação: a incorporação de novos parâmetros na sua avaliação
Bronchodilator test: the incorporation of new parameters in its evaluation

Karen Rosas Sodré Azevedo¹

Resumo

A avaliação da resposta broncodilatadora nas doenças pulmonares obstrutivas crônicas é fundamental no diagnóstico e no acompanhamento clínico, sendo importante no manejo terapêutico e na avaliação prognóstica. A espirografia é o primeiro teste funcional realizado e o mais importante na rotina da maioria desses pacientes. Outros testes, como a medida dos volumes estáticos e da resistência pulmonar, assim como o teste da caminhada de 6 minutos, podem ajudar nesta avaliação. A medida do óxido nítrico tem sido estudada na asma, mas a sua relevância clínica ainda não está estabelecida. A presente revisão descreve os testes funcionais mais usados na prática clínica e evidências científicas recentes sobre a melhor forma de interpretá-los.

Descritores: prova broncodilatadora, testes de função pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica

Abstract

The evaluation of the bronchodilator response in the chronic obstructive pulmonary disease is fundamental to the diagnosis and clinical follow up, also being important to the therapeutic management and the prognostic evaluation. The spirometry is the first and most important functional test in the routine of the majority of these patients. Other tests, as the measure of the static volumes and the pulmonary resistance, as well as the six-minute walk test, may be helpful in this evaluation. The measure of exhaled nitric oxide levels has been studied in asthma, but its clinical relevance has not yet been established. The review describes the major functional tests used in clinical practice and the recent scientific evidences regarding the interpretation of the results of those tests.

Key words: bronchodilator test, pulmonary function tests, chronic obstructive pulmonary disease

1 - Laboratório de Fisiopatologia Pulmonar, Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil
Endereço para correspondência: Karen Rosas Sodré Azevedo, Laboratório de Fisiopatologia Pulmonar, IDT-UFRJ, Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255/3º andar, sala 03F75/03F73, Cidade Universitária, CEP 21941-913, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
Contato: Tel: 55 21 3938-2536, fax: 55 21 3938-2633
e-mail: karensodre@hotmail.com

Introdução

O grupo das doenças pulmonares obstrutivas crônicas inclui, sobretudo, duas patologias: asma brônquica e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Em menor prevalência temos as bronquiectasias, incluindo a fibrose cística.

A asma brônquica é uma doença inflamatória das vias aéreas, cujo diagnóstico é baseado na história de sintomas respiratórios característicos e a demonstração de limitação ao fluxo expiratório variável¹. As duas formas, habitualmente usadas, para medir a limitação e a variabilidade do fluxo aéreo são a espirometria e a medida do pico de fluxo expiratório (PFE).

A doença pulmonar obstrutiva crônica 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 nocivos².

A bronquiectasia é definida como dilatação ou ectasia das vias aéreas ou brônquios, caracterizada clinicamente por infecções respiratórias crônicas e recorrentes e do ponto de vista funcional pela obstrução crônica da via aérea³. A mais dramática apresentação clínica de bronquiectasia é a fibrose cística, comumente associada a obstrução progressiva da via aérea³. Alguma resposta broncodilatadora tem sido relatada em alguns estudos e por a isso ela deve ser avaliada de rotina⁴.

Papel da Prova Broncodilatadora no Diagnóstico

A avaliação da resposta ao broncodilatador (BD), usada como complementação da espirometria, ajuda na definição diagnóstica das doenças obstrutivas, principalmente quando realizada antes do início do tratamento regular^{2,5}.

Na asma a resposta à prova broncodilatadora (PBD) costuma ser mais intensa, podendo ser considerada típica de asma quando se observa um aumento \geq à 15 pontos percentuais no teórico do volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF_1)^{6,7}. Por outro lado, uma resposta negativa à PBD não exclui o diagnóstico de asma. Esta não resposta pode ocorrer na asma intermitente no período intercrise, naqueles clinicamente compensados ou nos pacientes mais graves. Nestes, o processo inflamatório persistente e/ou remodelamento da via aérea são os mecanismos fisiopatológicos que justificam a obstrução residual após o BD. Nestas situações, a espirometria perde sensibilidade para o diagnóstico de asma¹. Na presença de PBD positiva e normalização do exame o diagnóstico de asma também é o mais provável. Nas demais patologias obstrutivas, mesmo na presença de PBD positiva, há persistência de obstrução pelas alterações estruturais^{2,3}.

Na avaliação do paciente com suspeita clínica de DPOC, a espirometria se faz necessária para confirmação diagnóstica, caracterizando-se obstrução persistente a partir do valor pós broncodilatação da relação entre o VEF_1 e a capacidade vital forçada (CVF) menor que 70. A relação entre o VEF_1 e a capacidade vital lenta (CV) também pode ser utilizada. Salientamos, no entanto, que o grau de reversibilidade, medida pela variação do VEF_1 antes e após o broncodilatador, não é útil na definição diagnóstica desta patologia².

Lembramos que se a espirometria basal não preenche os critérios de qualidade técnica satisfatória⁸, a PBD não deve ser realizada.

Diagnóstico Diferencial de Asma e DPOC

Na definição do diagnóstico de asma se inclui a reversibilidade da obstrução, mensurada principalmente pelo VEF_1 , porém muitos pacientes asmáticos apresentam baixa reversibilidade. Por outro lado, alguns pacientes com bronquite crônica apresentam reversibilidade significativa^{9,10}. Se no passado considerava-se que as alterações básicas da asma consistiam de broncoespasmo, edema e hipersecreção, hoje se sabe que o processo inflamatório crônico e o remodelamento das vias aéreas são partes importantes na patogênese da asma, podendo gerar obstrução parcialmente irreversível por lesão estrutural¹¹.

Trofimenko e Chernyak¹² estudaram a reversibilidade no VEF_1 para diferenciar pacientes com DPOC e asma brônquica. Analisaram 21 pacientes estratificados como GOLD II (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) e 14 asmáticos classificados como moderado a grave pelos critérios da GINA (*Global Initiative for Asthma*), não se observando diferença significativa no aumento médio do VEF_1 em ml após o salbutamol. Na análise da redução da hiperinsuflação encontrou-se que: 1) a queda média do volume residual (VR) em ml foi significativamente maior no grupo dos asmáticos, 2) 93,2% dos pacientes asmáticos apresentaram VR após BD menor que 120% do teórico, enquanto 95,2% dos pacientes com DPOC permaneceram com o VR acima de 120% do teórico. O valor basal de VR era semelhante nos dois grupos. Alguns estudos mostram alguma perda da elasticidade pulmonar em pacientes com asma persistente^{13,14}.

Estas semelhanças tornam muitas vezes o diagnóstico diferencial difícil entre estas duas patologias, sobretudo em populações idosas e com asma de longa duração^{11,15}. No caso de pacientes asmáticos e fumantes, e também na asma grave, a utilização da medida da capacidade de difusão pode ser necessária¹⁶.

Outros principais diagnósticos diferenciais das doenças obstrutivas crônicas são a bronquiolite obliterante e a disfunção de corda vocal nos adultos e as bronquiolites virais e a fibrose cística nas crianças⁵.

Uso da PBD na Avaliação de Gravidade nas Doenças Obstrutivas

Os pacientes com asma brônquica, sobretudo aqueles com doença de longa duração, tem baixa percepção da gravidade da sua limitação ao fluxo aéreo, sendo por este motivo necessário a avaliação objetiva pela espirometria. Para critérios de definição do controle da asma¹⁷, assim como para definição de asma grave¹⁶, são utilizados como parâmetros funcionais valores de VEF₁ e/ou PEF basais, e a intensidade da resposta broncodilatadora não é utilizada. Lembramos que a medida do PEF não se correlaciona com a medida do VEF₁ e pode subestimar o grau da obstrução, sobretudo nos casos de obstrução mais acentuada¹.

Uma das formas de se avaliar a gravidade da DPOC é a avaliação funcional, utilizando-se a medida do VEF₁ após a broncodilatação, conforme se vê na Tabela 1.

Tabela 1 Classificação da gravidade da limitação ao fluxo aéreo na DPOC (baseado no VEF ₁ pós-broncodilatação)		
Em pacientes com VEF ₁ /CVF < 0.70:		
GOLD 1:	Leve	VEF ₁ ≥ 80% do previsto
GOLD 2:	Moderado	50% ≤ VEF ₁ < 80% do previsto
GOLD 3:	Grave	30% ≤ VEF ₁ < 50% do previsto
GOLD 4:	Muito grave	VEF ₁ < 30% do previsto

Fonte: GOLD, 2014 (2)

Apesar de existir correlação entre o valor de VEF₁ e o risco de exacerbações, hospitalização e morte na DPOC, há uma fraca correlação entre este parâmetro e os sintomas e qualidade de vida, assim como entre a resposta do VEF₁ e a melhora clínica quando se usa o BD^{18,19}. Portanto, da mesma forma que na asma, a presença ou a intensidade da resposta ao BD não são utilizadas como critérios de gravidade.

Na fibrose cística, estudos demonstraram benefício a curto e longo prazo da utilização de agonista β₂ adrenérgico, naqueles pacientes com PBD positiva⁴.

Protocolo da Prova Broncodilatadora

É recomendado o uso de um broncodilatador de curta duração, em geral o salbutamol, com dosímetro pressurizado e se possível com aerocâmara. Deve ser administrado quatro doses de 100cmg e repetidos os testes funcionais após 15 minutos. Eventualmente outros broncodilatadores podem ser usados, respeitando o tempo de pico da ação da droga²⁰.

Rotineiramente é recomendado a suspensão dos broncodilatadores de uso regular, por 6 horas para os agonistas β₂ adrenérgicos de curta duração e 12 a 24 horas para as drogas de longa ação²¹. A reversibilidade ao BD pode ser vista de forma imediata durante a espirome-

tria, ou numa reavaliação funcional após 2 a 8 semanas de tratamento com BD e/ou corticóide^{20,21}.

Alguns pacientes mais sintomáticos não conseguem suspender o BD ou o fazem por um tempo menor que o recomendável, porém se clinicamente estáveis podem realizar a espirometria com PBD. Da mesma forma, na avaliação de risco cirúrgico em pacientes com obstrução significativa, a espirometria pode ser realizada sem a suspensão da medicação regular, com a intenção de se avaliar o paciente com a sua função pulmonar máxima.

Critérios de Resposta Broncodilatadora

Espirometria

A espirometria é um teste funcional amplamente utilizado, e seus parâmetros, sobretudo o VEF₁, apresentam boa reprodutibilidade². O PEF tem uma menor reprodutibilidade e não é capaz de definir um distúrbio funcional como obstrutivo¹. A função pulmonar não deve ser realizada em crianças menores de cinco anos^{1,5}.

Os critérios mais usados para avaliação da prova broncodilatadora (PBD) têm sido os sugeridos no consenso da *American Thoracic Society* (ATS) com a *European Respiratory Society* (ERS) de 2005: aumento da CV(F) e/ou do VEF₁ ≥ à 12% e 200 ml em relação ao valor basal²⁰. Na avaliação do PEF uma resposta é considerada positiva ao BD quando há um aumento ≥ à 60L/min ou de 20% do valor basal(1). A variação no fluxo expiratório a 25-75% da CVF não deve ser usado como critério de resposta broncodilatadora²⁰.

A reversibilidade da obstrução nos pacientes com DPOC é muito variável. Estudo analisando a resposta com tiotropium e salbutamol, verificou resposta positiva em 53.9%, e uma proporção de resposta isolada em CVF maior no grupo com obstrução mais acentuada²². Na DPOC o comprometimento das pequenas vias aéreas representa importante papel na sua fisiopatologia, no entanto a relação VEF₁/CVF traz pouca informação sobre este comprometimento. O aumento do VR e a redução da CV(F) são os parâmetros que mais se correlacionam com o grau de envolvimento distal das vias aéreas na DPOC²³. Em função da fraca correlação entre a resposta do VEF₁ ao BD na espirometria e a melhora da tolerância ao exercício durante o tratamento, parâmetros adicionais de resposta broncodilatadora vêm sendo estudado²⁰.

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 (AA). Este ocorre tanto pela obstrução como pela compressão dinâmica das vias aéreas decorrente da perda do suporte elástico e da 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 volume residual (VR) e a capacidade pulmonar total (CPT). Com a progressão da obstrução e do aprisionamento aéreo progressivo pode surgir a hiperinsuflação estática (aumento da CPT) assim como a redução da CV e da capacidade inspiratória (CI)²⁴.

A broncodilatação diminui a hiperinsuflação, permitindo melhora na relação estiramento-tensão muscular. A contribuição das medidas de hiperinsuflação e de AA na gênese de sintomas como a dispnéia, mostra que a tradicional dependência do VEF₁ como único parâmetro para a análise da PBD não é mais aceita nos pacientes com DPOC e em um subgrupo de asmáticos^{25,26}. Além da análise da CV e da CVF, a variação de CI também deve ser observada.

A padronização internacional de testes de função pulmonar⁽²⁰⁾ não estabeleceu critérios que definissem uma PBD positiva para as variações da CI e do VR. Um aumento da CI \geq à 10% pode ser usado²¹. Newton et al., analisando 957 pacientes obstrutivos, consideraram queda \geq 20% no teórico do VR como resposta significativa ao BD, correspondendo a uma queda de 300 a 500 ml na maioria dos pacientes²³. Hartman et al. estudaram pacientes com enfisema grave submetidos a redução de volume pulmonar²⁷, e a queda considerada minimamente importante no VR foi de 300-400ml, com variação percentual em torno de 10%.

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 espirográfico fechado².

Hiperinsuflação dinâmica (HD)

A limitação ao fluxo aéreo expiratório, frente à redução do tempo expiratório que ocorre durante o exercício, leva a piora progressiva do aprisionamento aéreo e

aumentado volume pulmonar expiratório final²⁸. Na HD ocorre o deslocamento da CRF em direção a CPT. Em baixas demandas de ventilação, como ocorre nos exercícios mais leves, esta 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 dispnéia intensa²⁹.

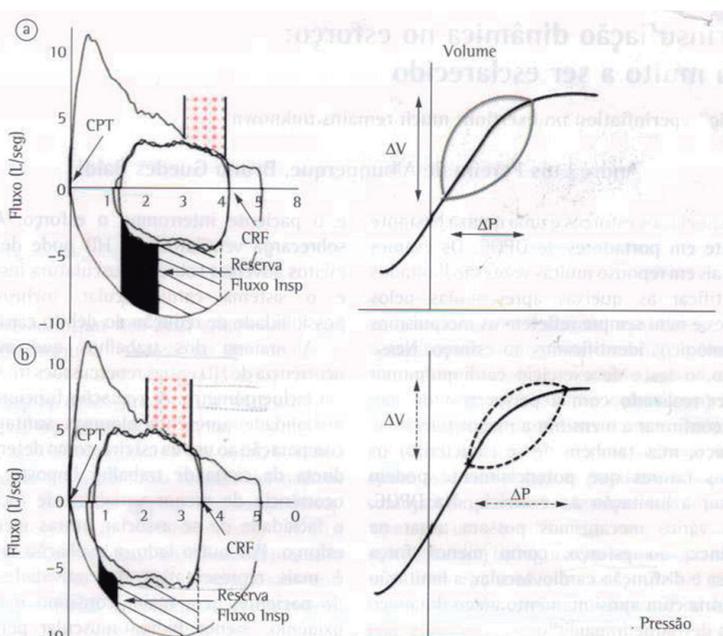


Figura 1 – A) Paciente com DPOC com baixa demanda ventilatória. B) Paciente com DPOC em alta demanda ventilatória com deslocamento da capacidade residual funcional (CRF) em direção a capacidade pulmonar total (CPT), aonde um maior gradiente de pressão gera pequeno ganho de volume.

Fonte: Albuquerque & Baldi(29)

Resistência das vias aéreas

A medida da resistência e condutância raramente é usada para avaliação de obstrução de via aérea na prática clínica, sendo mais sensível para o diagnóstico de obstrução de via aérea extratorácica ou obstrução de brônquios centrais²⁰. Aumento de 50% na condutância específica (condutância corrigida pelo volume pulmonar) pode caracterizar uma resposta broncodilatadora positiva³⁰.

Testes de exercício

Medidas objetivas de exercício são importantes para avaliar o *status* clínico e para avaliar prognóstico. Enquanto os testes de caminhada são úteis para avaliar tolerância para as atividades diárias e efeitos de intervenções terapêuticas, a ergoespirometria identifica mecanismos de limitação ao exercício, estabelecendo diagnósticos de condições coexistentes.

Teste de caminhada de 6 minutos (TC6)

O TC6 fornece indicativos da capacidade funcional (DTC6), das alterações nas trocas gasosas (SpO_2), da resposta cardiovascular (frequência cardíaca) e do estresse sensorial (escore de dispnéia e fadiga). Como os teóricos existentes apresentam baixos coeficientes de determinações, o efeito positivo de uma determinada intervenção terapêutica, como a broncodilatação, deve ser avaliada pela comparação dos valores pós intervenção com os encontrados no teste basal³¹. Aumento igual ou superior a 54 metros na DTC6 após uma intervenção tem sido considerado significativo quando comparado com uma medida inicial, porém em pacientes com DPOC moderada ou grave um aumento superior à 35 metros pode ser significativo³².

Ergoespirometria

A capacidade de exercício, através da medida do consumo máximo de oxigênio (VO_2) fornece informação quanto ao prognóstico na DPOC, mas não é útil na avaliação da PBD.

Mecânica pulmonar

A limitação ao fluxo aéreo pode ser mensurada pela técnica de oscilação forçada (TOF), cuja vantagem é ser um método não invasivo e por não depender de manobra de esforço. Sua utilidade no acompanhamento da

DPOC não foi demonstrada, porém eventualmente poderá ser na asma³³.

Óxido Nítrico

A dosagem do óxido nítrico exalado pode ser utilizado para o diagnóstico e monitoramento da inflamação eosinofílica da via aérea e como ferramenta adjuvante na determinação da resposta à corticoterapia³⁴. No entanto, não é recomendado para avaliação a curto ou longo prazo da resposta broncodilatadora de pacientes asmáticos, mesmo naqueles com asma grave¹⁶.

Considerações Finais

A prova broncodilatadora é importante ferramenta para o diagnóstico e acompanhamento dos pacientes portadores de doenças obstrutivas crônicas. O autor descreve os parâmetros funcionais usados na avaliação desta resposta e sua aplicabilidade clínica. A espirometria com a PBD é um método bastante útil e acessível, e utilizado rotineiramente na prática clínica. A utilização de outros parâmetros está indicada nos pacientes de maior gravidade e naqueles com sintomas persistentes apesar do tratamento regular. Avaliação funcional mais complexa deve ser realizada em centros de referências em casos específicos.

Referências:

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Revised 2014. Disponível em: <<http://www.ginasthma.org>>.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Revised 2014. Disponível em: <<http://www.goldcopd.org>>.
3. Iseman MD, Chan ED. Bronchiectasis. 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. 1023-46.
4. Flume FC, O'Sullivan BP, Robinson KA, Gross CH, Mogayzel, Jr PJ, Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 176(10):957-69.
5. Hopkin JM. The Diagnosis of Asthma. Pulmão RJ. 2012;21(2):25-32.
6. Nicklaus TM, Burgin, Jr WW, Taylor. Spirometric Tests to Diagnose Suspected asthma. Am Rev Respir Dis. 1969;100: 153-59.
7. Meslier N., Racineux JL, Six P., Lockhart A. Diagnostic value of reversibility of chronic airway obstruction to separate asthma from chronic bronchitis: a statistical approach. Eur Respir J. 1989;2(6):497-05.
8. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005;26(2): 319-38.
9. Hargreave FE, Parameswaran, K. Asthma, COPD and bronchitis are just components of airway disease. Eur Respir J. 2006;28(2):264-67.
10. Mishima M. Physiological differences and similarities in asthma and COPD--based on respiratory function testing. Allergol Int. 2009;58(3):333-40.
11. Bousquet J. et al. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(5):1720-45.
12. Trofimenko I, Chernyak B. Lung hyperinflation in COPD and asthma. 20th Ann Cong of the European Respiratory Society (ERS), Barcelona, 18 – 22. Sep 2010. Eur Respir J. 2010;36(Suppl. 54).
13. Gelb AF, Zamel N. Unsuspected pseudophysiological emphysema in chronic persistent asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162(5):1778-82.
14. Xisto DG, Farias LL, Ferreira HC, Picanço MR, Amiranó D, Lapa E Silva JR, et al. Lung Parenchyma remodeling in murine model of chronic allergic inflammation. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(8):829-37.
15. Cassino C, Berger KI, Goldring RM, Norman RG, Kammerman S, Ciotoli C, et al. Duration of asthma and physiologic outcomes in elderly nonsmokers. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162(4):1423-28.
16. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 2014;43(2):343-73.
17. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Revised 2013. Disponível em: <<http://www.ginasthma.org>>.
18. 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.
19. 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).
 20. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948-68.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Calverley PM, Koulouris NG. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology. *Eur Respir J.* 2005;25(1):186-99.
 25. 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.
 26. Sorkness RL, Breecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Chung KF, et al. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J Appl Physiol.* 2008;104(2):394-03.
 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. 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.
 29. Albuquerque AL, Baldi BG. Hiperinsuflação dinâmica no esforço: ainda muito a ser esclarecido. *J Bras Pneumol.* 2012;38(1):1-3.
 30. Pereira CAC, Moreira MAF. Pletismografia: resistência das vias aéreas. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol,* 2002;28 Suppl 3:S139-S150.
 31. Neder JA. Teste de caminhada de seis minutos na doença respiratória crônica. *J Bras Pneumol.* 2011;37(1):1-3.
 32. American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-17.
 33. Mendonça NT, Kenyon J, LaPrad AS, Syeda SN, O'Connor GT, Lutchen KR. Airway resistance at maximum inhalation as a marker of asthma and airway hyperresponsiveness. *Respir Res.* 2011;12(96).
 34. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. American Thoracic Society Documents. An official ATS clinical practice guideline: Interpretation of exhaled nitric oxide levels (FE_{NO}) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(5):602-15.