

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: PNEUMOLOGIA
TESE DE DOUTORADO**

**A CONTRIBUIÇÃO DO FEF₅₀ NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DOS
DISTÚRBIOS VENTILATÓRIOS**

Marcelo Tadday Rodrigues

Porto Alegre, 2004

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: PNEUMOLOGIA**

**A CONTRIBUIÇÃO DO FEF₅₀ NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DOS
DISTÚRBIOS VENTILATÓRIOS**

MARCELO TADDAY RODRIGUES

**Tese de doutorado apresentada ao
Curso de Pós-Graduação em
Medicina: Pneumologia da
Universidade Federal do Rio Grande
do Sul como requisito parcial para
obtenção do título de doutor.**

Orientadores: Prof. Dra. Jussara Fiterman

Prof. Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto

R 696c Rodrigues, Marcelo Tadday

A contribuição do FEF50 no diagnóstico diferencial dos distúrbios ventilatórios / Marcelo Tadday Rodrigues; orient. Jussara Fiterman; co-orient. Sergio Menna Barreto. Porto Alegre: UFRGS 2004.

55f.: gráf. tab.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Doutorado em Medicina e Ciências da Saúde. Área de concentração: Pneumologia.

1. CURVAS DE FLUXO-VOLUME MÁXIMO EXPIRATÓRIO. 2. VENTILAÇÃO PULMONAR. 3. PNEUMOPATIAS OBSTRUTIVAS/diagnóstico. 4. ESTUDOS TRANSVERSAIS. I. Fiterman, Jussara. II. Barreto, Sergio Menna. III. Título.

C.D.D. 616.24

C.D.U. 616.24-008.4: 616-072.7(043.2)

N.L.M. WF 102

**Rosária Maria Lúcia Prenna Geremia/Bibliotecária
CRB 10/196**

Aos meus pais, que são o meu maior exemplo de vida, e que me transmitiram o gosto pela leitura e a sede de conhecimento, que é o que me impulsiona em todos os meus atos.

À Jacque, por ser tudo o que eu sonhava em uma mulher, e muito mais. Pelo amor, companheirismo, inspiração, apoio e exemplo.

AGRADECIMENTOS

À mestre e amiga Jussara Fiterman, por ter acreditado e investido em mim desde o início. Por ter sido bem mais que orientadora, a amiga de todos os dias nos últimos anos.

Ao Professor Menna Barreto, pela orientação, ensinamentos e conselhos durante a preparação desta tese.

À Dra. Margaret Weidebach-Gerbase, cujo exemplo serviu de inspiração na minha decisão de me tornar pneumologista.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas.....	VII
Resumo	VIII
<i>Abstract</i>.....	IX
1. Apresentação.....	1
2. Introdução.....	3
2.1. Diagnóstico dos Distúrbios Ventilatórios.....	4
2.2. Testes de Função Pulmonar.....	6
2.2.1. Espirometria.....	6
2.2.2. Curva Fluxo-Volume.....	7
2.3. FEF50.....	10
3. Objetivos.....	12
3.1. Geral.....	13
3.2. Específicos.....	13
Hipótese de Trabalho.....	13
4. Métodos.....	14
4.1. Análise Estatística.....	17
5. Resultados.....	19
6. Discussão.....	28
7. Conclusões.....	36
8. Referência Bibliográficas.....	38
9. Outras Referências Consultadas.....	42

Lista de Abreviaturas

ATS	<i>American Thoracic Society</i>
CEF1	Coeficiente expiratorio forçado no primeiro segundo
CEF ₅₀	Coeficiente expiratorio forçado a 50% da CVF
CRF	Capacidade Residual Funcional
CV	Capacidade Vital
CVF	Capacidade Vital Forçada
DCO	Capacidade de difusão pulmonar pelo monóxido de carbono
DOBST	Distúrbio obstrutivo
DNOBST	Distúrbio não-obstrutivo
DVO	Distúrbio Ventilatório Obstrutivo
DVR	Distúrbio Ventilatório Restritivo
EPP	<i>Equal pressure point</i> , ponto de igual pressão
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FEF ₂₅₋₇₅	Fluxo expiratorio forçado entre 25 e 75% da CVF
FEF ₅₀	Fluxo expiratorio forçado a 50% da CVF
FEF ₇₅	Fluxo expiratorio forçado a 75% da CVF
FMM	Fluxo Médio Máximo
FV	Fluxo-volume
FVEM	Fluxo-volume expiratoria máxima
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
PEF	Pico de Fluxo Expiratorio
RV	Razão de Verossimilhança
TFP	Testes de função pulmonar
VEF ₁	Volume expiratorio forçado no primeiro segundo
V _{max}	Fluxo máximo
VR	Volume Residual
VVM	Ventilação voluntária máxima

RESUMO

Objetivos: a) avaliar a contribuição de um novo coeficiente, o CEF_{50} ($FEF_{50}/0,5CVF$), medido através da curva fluxo-volume, no diagnóstico dos distúrbios ventilatórios; b) testar o CEF_{50} na diferenciação dos grupos Normais, DVO, DVR; c) estabelecer pontos de corte para cada um dos diagnósticos funcionais e valores de probabilidade para cada diagnóstico a partir de valores individuais.

Métodos: estudo transversal, prospectivo, com análise de testes de função pulmonar realizados no HCPA no período de janeiro a dezembro de 2003. Foram coletados dados demográficos e analisados CVF, VEF1, VEF1/CVF, VEF1/CV, CV, VR, CPT, FEF_{50} , FEF_{75} e DCO. Os pacientes foram divididos conforme o diagnóstico funcional em Normais, DVO e DVR. Foi calculado o CEF_{50} ($FEF_{50}/0,5CVF$) nos grupos e as médias foram comparadas. Para correlacionar o CEF_{50} com o CEF_1 , utilizou-se a correlação de Pearson. Os pacientes foram, então, redivididos em obstrutivos (Dobst) e não-obstrutivos (dnobst) e foram calculadas as razões de verossimilhança (RV) para diferentes pontos de corte.

Resultados: Foram estudados 621 pacientes com idade média de $55,8 \pm 14,7$ anos. O CEF_{50} foi diferente nos grupos Normal ($2,10 \pm 0,82$), DVR ($2,55 \pm 1,47$) e DVO ($0,56 \pm 0,29$) ($p < 0,001$). O CEF_{50} mostrou uma correlação positiva com o CEF_1 nos pacientes obstrutivos ($r = 0,83$). O cálculo das RV mostrou que valores abaixo de 0,79 mostraram-se fortes indicadores de DVO e valores acima de 1,33 praticamente afastam esse diagnóstico.

Conclusão: O CEF_{50} ($FEF_{50} / 0,5CVF$) é um parâmetro útil no diagnóstico diferencial dos distúrbios ventilatórios, correlacionando-se positivamente com o CEF_1 .

Palavras-chave: Distúrbio ventilatório obstrutivo, Distúrbio ventilatório restritivo, Curva fluxo-volume.

ABSTRACT

Purposes: a) to evaluate the contribution of a new coefficient – $FEF_{50}/0.5$ FVC ratio – from the maximal expiratory flow-volume (MEFV) curve in the differential diagnosis of ventilatory disorders; b) to evaluate the $FEF_{50} / 0,5$ FVC ratio in the differentiation of groups (Normal, Obstructive and Restrictive) of patients; c) to determine cut-off points for each functional diagnosis and the probability of a diagnosis if from an individual value and to investigate the correlation between the FEV_1 / FVC ratio and $FEF_{50} / 0,5$ FVC ratio.

Methods: After evaluate the MEFV curves of the groups (Normal, Obstructive and Restrictive), we calculated the $FEF_{50} / 0,5$ FVC ratio and its differences. The whole sample was then divided in two groups: obstructive and non-obstructive and the analysis of the likelihood ratio (LR) of the $FEF_{50} / 0.5$ FVC ratio between them was done.

Results: There were 621 forced expiratory maneuvers performed by adults with a broad range of pulmonary abnormalities and normal subjects. The $FEF_{50} / 0.5$ FVC ratio was different between the groups Normal (2.10 ± 0.82), Restrictive (2.55 ± 1.47) and Obstructive ($0,56 \pm 0.29$) ($p < 0,001$). It also showed a positive correlation with FEV_1 / FVC ratio in the obstructive group ($r = 0,83$). The analysis of the likelihood ratios for the $FEF_{50} / 0,5$ FVC showed that values below 0,79 are strong indications of obstructive disorders and above 1,33 almost exclude this diagnosis.

Conclusion: The $FEF_{50} / 0,5$ FVC ratio is a useful parameter in the differential diagnosis of ventilatory disorders and has positive correlation with the FEV_1 / FVC ratio.

Key words: Obstructive ventilatory disorder, Restrictive ventilatory disorder, Flow-volume curve.

1. APRESENTAÇÃO

1. Apresentação

Testes de função pulmonar (TFP) podem ser utilizados nos mais variados cenários clínicos, incluindo a descrição de disfunções ventilatórias e avaliação de sua gravidade, diagnóstico, determinação de prognóstico, planejamento de tratamento, e observação de evolução clínica ao longo do tempo, incluindo alterações decorrentes do tratamento. Os dados obtidos com a espirometria podem ser utilizados para detectar anormalidades em pessoas sem doença pulmonar conhecida, em testes pré-operatórios, em exames de saúde de rotina e em triagem clínica (1).

Os TFP são interpretados levando-se em conta o propósito da solicitação. Quando realizados em pacientes com doença conhecida, deveria ser possível responder questões específicas de quem fez a solicitação (2).

Na maior parte das vezes, a espirometria simples fornece informações suficientes para o diagnóstico dos distúrbios ventilatórios. Entretanto, a diferenciação desses distúrbios apenas pela abordagem convencional pode não ser possível em alguns casos, e recursos mais sofisticados são necessários, não sendo sempre disponíveis.

O propósito do presente estudo foi o de avaliar a contribuição de um novo coeficiente, medido através da curva fluxo-volume, no diagnóstico dos distúrbios ventilatórios.

2. INTRODUÇÃO

2. Introdução

2.1. Diagnóstico dos Distúrbios Ventilatórios

Distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) pode ser definido como uma redução desproporcional do fluxo aéreo máximo do pulmão em relação ao volume máximo, a capacidade vital (CV) (2). DVO caracteriza-se por limitação ao fluxo aéreo. Os elementos responsáveis pela limitação ao fluxo são: (a) alteração das propriedades elásticas do pulmão e caixa torácica, com redução da retração elástica; (b) aumento da resistência das vias aéreas, que inclui estreitamento brônquico e aumento do tônus da musculatura lisa (3).

A alteração mais precoce associada com limitação ao fluxo aéreo parece ser a lentificação na porção terminal da curva, correspondendo a baixos volumes pulmonares, mesmo quando a parte inicial do espirograma ainda não está alterada. Essa lentificação é evidenciada em uma redução proporcionalmente maior do fluxo medido depois de 75% da capacidade vital forçada (CVF) ter sido expirada (FEF_{75}) - baixos volumes pulmonares -, ou no fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF ($FEF_{25-75\%}$), do que no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1). Anormalidades nessas medidas de fluxo médio durante a expiração forçada não são, entretanto, específicas de doença das pequenas vias aéreas, apesar de sugestivas. À medida que as alterações se tornam mais avançadas e/ou envolvem vias aéreas mais proximais, outros parâmetros da

espirometria, como o VEF_1 , se tornam reduzidos fora de proporção com relação à capacidade vital (CV) (2).

Distúrbio ventilatório restritivo (DVR) é caracterizado por uma redução na capacidade pulmonar total (CPT) (4,5). O diagnóstico definitivo apenas pode ser estabelecido se há a determinação de redução da CPT, que não pode ser medida pela espirometria simples já que depende da determinação do volume residual e da capacidade residual funcional (CRF). Esta pode ser feita através do método de diluição de gases (hélio, argônio ou nitrogênio) ou da pletismografia de corpo inteiro. A pletismografia é considerada o padrão-ouro para determinação dos volumes pulmonares. Baseia-se na aplicação do princípio da lei de Boyle, que diz que, em condições isotérmicas, o produto de volume pela pressão de um gás é constante. Ou seja, aumentando o volume, diminui a pressão e vice-versa, mantendo sempre o mesmo produto (1).

Pode-se inferir a presença de distúrbio restritivo quando a CV está reduzida e a relação VEF_1/CVF normal ou aumentada. Limitação grave ao fluxo aéreo é outra causa comum de redução da CV, tanto porque o fluxo é tão lento que o paciente não consegue expirar completamente, como por colapso das vias aéreas. Ocasionalmente, os pacientes apresentam CV reduzida e uma relação VEF_1/CVF e CPT normais. Se há uma contradição entre a CV e a CPT na definição da restrição, a classificação deve se basear na CPT (2).

2.2. Testes de Função Pulmonar

A análise de um teste espirométrico inicia-se sempre com a avaliação da qualidade do mesmo. Se as curvas obtidas não são de boa qualidade, ou se não são reprodutíveis, deve-se evitar fazer diagnósticos funcionais específicos. Para aceitação das curvas, usamos como critérios: (a) *Início* - abrupto e sem hesitação, com um volume de retroextrapolação não maior que 5% ou 150ml, o que for maior (6); (b) *Duração* - expiração forçada durando no mínimo 6s, a menos que um platô evidente seja observado na curva volume-tempo, e *Término* – (I) doente interrompe o teste por desconforto, tosse ou vertigem; (II) ocorre platô evidente na curva volume-tempo por pelo menos 1s, após tempo expiratório mínimo de 6s; (III) na presença de obstrução, o tempo expiratório será maior, e curvas com mais de 10s serão aceitas (7); e (c) Número de testes – ao menos três curvas aceitáveis e duas reprodutíveis são necessárias; raramente mais que oito; se as três primeiras são aceitáveis, não são necessárias outras(8).

A capacidade pulmonar total (CPT) é a quantidade máxima de ar nos pulmões após uma inspiração máxima, e a quantidade de ar que permanece após uma expiração máxima é o volume residual (VR). Nenhum dos dois parâmetros pode ser medido diretamente por espirometria. O volume eliminado em manobra expiratória forçada desde a CPT até o VR é a capacidade vital forçada (CVF). A mesma manobra, feita lentamente, mede a capacidade vital (CV). A CVF é o teste de função pulmonar mais importante porque, em um determinado indivíduo, durante a expiração, existe um limite para o fluxo máximo que pode ser atingido em qualquer volume pulmonar, sendo então a matriz da espirometria forçada (2).

2.2.1. Espirometria

A espirometria é a medida do ar que entra e sai dos pulmões. É um teste que auxilia na prevenção e permite o diagnóstico e a quantificação dos distúrbios

ventilatórios. Por ser um exame simples e reproduzível, tornou-se parte essencial da avaliação diagnóstica e do monitoramento das doenças respiratórias.

Pode ser realizada durante respiração lenta ou durante manobras expiratórias forçadas, e permite medir o volume de ar inspirado e expirado e os fluxos respiratórios, sendo especialmente útil a análise dos dados derivados da manobra expiratória forçada. Para tal, exige compreensão e colaboração do paciente, equipamentos exatos e técnicas padronizadas aplicadas por pessoal especialmente treinado. Os valores obtidos – expressos em curvas de volume-tempo e fluxo-volume - devem ser comparados a valores previstos adequados para a população avaliada, e sua interpretação deve ser feita à luz dos dados clínicos e epidemiológicos (1).

Definimos curva fluxo-volume expiratória máxima (FVEM) como o registro do fluxo expiratório máximo (V_{max}) em função do volume durante uma manobra de expiração forçada. Nesta manobra, o paciente é primeiro orientado a ventilar brevemente em seu volume corrente, então inspirar profundamente até sua capacidade pulmonar total (CPT) e expirar o mais forte, rápida e completamente que conseguir. Usualmente, essa expiração rápida e completa é seguida por uma manobra inspiratória forçada, registrada de modo semelhante, configurando-se a alça fluxo-volume (2).

2.2.2. Curva Fluxo-Volume

A representação da curva fluxo-volume expiratória máxima (FVEM) - volume registrado numa manobra de expiração forçada - foca atenção na maior expressão mecânica do processo obstructivo, que é a redução do fluxo máximo instantâneo (V_{max}) em altos volumes. Esta redução do fluxo expiratório é mais claramente visualizável em um gráfico fluxo-volume do que em um de volume-tempo. Além disso, ao adicionar marcas na curva fluxo-volume é possível obter todos os dados que estão geralmente disponíveis em um espirograma. Por

exemplo, com uma marcação de tempo, vários volumes expiratórios podem ser lidos diretamente do gráfico. O maior fluxo expiratório na curva corresponde ao pico de fluxo expiratório. Da mesma forma, o fluxo medido a 50% da CV se aproxima do fluxo médio máximo (FMM) (3).

A curva fluxo-volume expressa os fluxos instantâneos máximos gerados na CVF. O eixo das ordenadas registra o fluxo máximo, e o das abscissas os volumes. O ramo ascendente expressa o pico de fluxo expiratório máximo, correspondendo à cerca de 20% da CVF e depende da contração muscular (esforço-dependente), da tensão elástica do pulmão em CPT e da permeabilidade das vias aéreas (fluxo de ar brônquico) (9).

O ramo descendente expressa a desaceleração linear dos fluxos em correspondência à redução do volume ao longo da CVF. O V_{max} depende mecanicamente do recuo elástico e da resistência das vias aéreas, e é essencialmente independente de ulterior esforço muscular (esforço-independente). Expressa o componente alveolar da CVF.

Como o V_{max} diminui com o volume expirado, o volume deve ser considerado quando o V_{max} é avaliado. A situação é análoga à necessidade de relacionar a resistência da via aérea com o volume pulmonar absoluto. A curva FVEM pode ser diretamente interpretada em termos de inter-relações entre pressão, fluxo e volume.

Através da inspeção de uma série de curvas consecutivas pode ser feito um rápido julgamento sobre sua reprodutibilidade. Se há dúvida quanto à execução de esforço suficiente para alcançar o V_{max} , um balão esofágico pode ser colocado para saber se o paciente está produzindo pressão adequada para atingir o V_{max} (1).

É geralmente instrutivo relacionar a ventilação em volume corrente e ventilação voluntária máxima (VVM) com o fluxo gerado durante a manobra da CVF. Esta relação é facilmente mostrada através da superposição dos padrões de ventilação de interesse com a alça fluxo-volume. Esta representação fornece uma impressão visual do fluxo total disponível para a pessoa, a área total da alça (1).

Ocasionalmente, um paciente não consegue produzir um esforço expiratório contínuo por incompreensão, incoordenação ou alguma outra razão. Nestes casos, uma idéia razoável da curva FVEM pode ser obtida por um registro contínuo dos esforços do paciente, mesmo que nenhum deles seja verdadeiramente máximo. Outra forma de fazer isso é registrar uma série de esforços de tosse e definir destes o fluxo expiratório máximo. Mesmo utilizando diferentes volumes, estas manobras se aproximam da real curva MEFV do paciente.

A curva fluxo-volume também é útil na avaliação do efeito de drogas broncodilatadoras. Compara-se o V_{max} no mesmo volume pulmonar em curvas obtidas antes e depois da terapia. Se foi realizada a medida da CPT, as curvas são comparadas em termos de volume pulmonar absoluto. Caso contrário, parte-se da premissa de que o volume não mudou, e “alinha-se” as curvas no ponto de inspiração máxima. Resposta à terapia é claramente visualizada através desta abordagem. Da mesma forma, as curvas podem ser usadas para identificar o início da broncoconstrição induzida em testes com alérgenos (10).

O uso da curva fluxo-volume como teste de função pulmonar foi proposto primeiro por Hyatt et al (11), que a definiu como a relação entre o fluxo expiratório na boca, medido por um pneumotacógrafo, e o volume pulmonar medido por espirometria. Verificou que a forma da curva é determinada unicamente pelas propriedades físicas do pulmão abaixo da carena traqueal, e que esta deverá ser reproduzível num mesmo indivíduo se essas propriedades permanecerem

constantes. Contudo, a curva (e, portanto, a relação fluxo-volume) pode diferir substancialmente entre indivíduos (12).

2.3. O FEF₅₀

Desde a descrição da curva fluxo-volume, foi demonstrada a utilidade da manobra de CVF – volume de ar expirado registrado como função do tempo - na demonstração da redução do fluxo aéreo expiratório em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. A forma mais comum de fazer essa medida era medir o volume de ar expirado durante o primeiro segundo da manobra, o VEF₁, ou medir o fluxo médio durante 50% da capacidade vital forçada (FEF₅₀) (10). O FEF₅₀ é o ponto central da manobra expiratória, podendo representar a tendência da curva quando corrigida pelo volume.

Ao iniciar a manobra de expiração forçada, os fluxos gerados são dependentes do esforço muscular. Depois de 20 a 30% da capacidade vital ter sido expirada, o Vmax se torna essencialmente esforço-independente e é determinado por: (a) retração elástica do pulmão, (b) pela resistência das pequenas vias aéreas, e, a maiores volumes pulmonares, (c) pela área total da via aérea no ponto de igual pressão (EPP) – ponto onde a pressão lateral da via aérea é igual à pressão pleural - e o tônus, ou compressibilidade, da via aérea, é sujeito a um colapso dinâmico. Apesar de os EPPs serem normalmente localizados ao nível dos brônquios segmentares na maior parte da manobra, eles se movem periféricamente em direção às pequenas vias aéreas durante os últimos 25% da capacidade vital. Como resultado, o fluxo máximo a baixos volumes pulmonares é determinado apenas pela retração elástica do pulmão e pela resistências das pequenas vias aéreas (9).

A relação dos fluxos instantâneos máximos com a matriz (CVF), considerando-se que a constante de tempo do pulmão é 0,5 segundos (63% do pulmão esvazia em 0,5 segundos) é a seguinte (com uma variação de $\pm 50\%$):

- PFE corresponde a 2 (duas) CVF/s;
- FEF₂₅ corresponde a 1,5 CVF/s
- FEF₅₀ corresponde a 1 CVF/s
- FEF₇₅ corresponde a 0,5 CVF/s

Estes elementos permitem dizer que os valores têm uma grande extensão, mas com limites.

A existência de um índice derivado da curva fluxo-volume que contribua na diferenciação dos distúrbios ventilatórios pode ter papel importante para o diagnóstico diferencial desses distúrbios funcionais.

3. OBJETIVOS

3. Objetivos

3.1. Geral

Estudar a contribuição do CEF_{50} ($FEF_{50} / 0,5 CVF$) no diagnóstico diferencial dos distúrbios ventilatórios.

3.2. Específicos

Testar o CEF_{50} na diferenciação entre os grupos de pacientes com DVO, DVR e Normais;

Estabelecer pontos de corte para cada um dos diagnósticos funcionais;

Estabelecer valores de probabilidade para cada diagnóstico a partir de valores individuais.

Hipótese de Trabalho

A variação média do fluxo dividida pela variação do volume (CEF_{50}) pode fornecer informação precisa na diferenciação dos distúrbios ventilatórios.

4. MÉTODOS

4. Métodos

Foi realizado um estudo transversal, prospectivo, com análise dos testes de função pulmonar realizados na Unidade de Fisiologia Pulmonar do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no período de janeiro a dezembro de 2003. Todos os testes foram realizados dentro da rotina de atendimento dos pacientes que procuraram o Laboratório ou foram encaminhados por seus médicos assistentes por qualquer diagnóstico. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA.

A espirometria foi realizada com um Espirômetro Flowscreen Pro ERICH JAEGER GmbH & CoKG, que realiza curva fluxo-volume e volume-tempo (VCI, FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, MEF₅₀, MEF₂₅, MMEF_{25/75}, PEF, MIF₅₀, FIV₁) e VVM (ventilação voluntária máxima) de acordo com o 'ATS Program'. Ramdisk com espaço para 40 pacientes. Pneumotacógrafo desinfetável que utiliza sensor de fluxo de pressão diferencial. Necessita calibração diária de volume com seringa de 2 litros sob ATP controladas (Ambient Temperature Pressure).

A pletismografia foi realizada em um pletismógrafo Masterscreen Body Jaeger ERICH JAEGER GmbH & CoKG. Todas as unidades do Masterscreen são baseadas em um potente sistema computadorizado com alta capacidade de armazenagem. Está em conformidade com os padrões da ERS e da ATS. Calibração diária sob ATP controlada. **Volume** através de seringa de 2 litros. **Box** após 60 min do aparelho estar ligado, através de um comando automático (Fatores de correção: T-time constant 4-7seg, KPB-correction factor for body box pressure 1+-0,25, QPB-Quality factor for body pressure in % <3%). **Gases**: através dos Gas Analyzer Calibration. Pneumotacógrafo desinfetável que utiliza sensor de fluxo de pressão diferencial.

MS Pneumo: Realiza curva fluxo-volume e volume-tempo. Inclui medidas de expiração lenta (VER,VCI,VCEX), manobras respiratórias forçadas (FVC, FEV₁,

FEV1/FVC, MEF50, MEF25, MMEF25/75, PEF, MIF50, FIV1) e VVM (ventilação voluntária máxima) de acordo com o 'ATS Program'.

MS Difusion: Utiliza o CO com a técnica de respiração única, determinando vários parâmetros da difusão e o volume alveolar. Avalia também os volumes pulmonares estáticos através da utilização da diluição de He em circuito fechado. O gás inalado possui uma concentração de 7-10% He e 0,2-0,3% CO. Utiliza-se um espaço morto de 130ml e no sistema 800ml.

MS Body: Utiliza um pletismógrafo de corpo inteiro com aproximadamente 600 litros de capacidade. Avalia a resistência das vias aéreas (SRAW), e o volume de gás intratorácico (ITGV). Todos os parâmetros da espirometria lenta e espirometria forçada podem ser determinados simultaneamente. É um pletismógrafo de pressão variável e volume constante. A correção eletrônica pelo BTPS (body temperature) compensa as alterações provocadas pela modificação da temperatura e umidade do ar exalado.

MS IOS (Impulse Oscillometry): Avalia propriedades mecânicas do sistema respiratório, em área central e periférica, entre as frequências de 5 e 35 HZ.

Os exames foram conduzidos por técnicos com certificação da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e segundo as Diretrizes para Testes de Função Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Todas as curvas foram analisadas e revisadas por pelo menos dois médicos pneumologistas. As curvas consideradas como inadequadas foram repetidas ou excluídas da análise.

Foram coletados como dados demográficos a idade, sexo e indicação do teste, e analisados os seguintes parâmetros medidos: Capacidade Vital Forçada (CVF), Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF₁), Capacidade Vital (CV), Volume Residual (VR), Capacidade Pulmonar Total (CPT), Fluxo Expiratório

Forçado a 50% da CVF (FEF_{50}), Fluxo Expiratório Forçado a 75% da CVF (FEF_{75}) e Capacidade de Difusão pelo Monóxido de Carbono (DCO). Também foram analisadas as seguintes relações calculadas a partir dos parâmetros medidos: VEF_1/CVF e VEF_1/CV . Os valores obtidos foram comparados com valores previstos para a população em estudo segundo a tabela de referência de Crapo (13), com valores de limite inferior e superior do previsto, e expressos em valores absolutos e percentagem do previsto.

Os dados obtidos e as relações calculadas foram tabulados e divididos em grupos conforme o diagnóstico funcional em três grupos, Distúrbio Ventilatório Obstrutivo (DVO), Distúrbio Ventilatório Restritivo (DVR) e Normal. Os classificados como apresentando DVO foram aqueles que apresentaram um VEF_1 abaixo do limite inferior previsto e que possuíam uma relação VEF_1/CV menor que 0,7. DVR foi diagnosticado quando a CPT estava abaixo do limite inferior do previsto. Os normais foram os que tinham todos os parâmetros dentro dos limites previstos e sem achados de obstrução. Aqueles que apresentavam distúrbio misto foram excluídos.

O cálculo do coeficiente foi realizado através da equação, aplicada em cada teste em cada um dos grupos, $FEF_{50}/0,5CVF$ (Fluxo Expiratório Forçado a 50% da Capacidade Vital Forçada dividido pela metade da CVF). As médias dos grupos foram então comparados em busca de diferenças e valores de corte para diagnóstico e diferenciação de distúrbios ventilatórios a partir deste coeficiente.

4.1. Análise Estatística

Para análise das diferenças entre os grupos foi aplicada ANOVA One Way e, como Posthoc, foi utilizado o teste de Tukey HSD.

Para o cálculo das razões de verossimilhança, os grupos DVR e Normal foram reunidos e a análise passou a ser entre pacientes obstrutivos (dobst) e não

obstrutivos (dnobst). Para análise das diferenças entre os grupos, foi utilizado o Teste t de Student para amostras independentes. Para nível de significância, foi adotado um $\alpha = 0,05$. Para verificar a correlação entre o CEF₁ e CEF₅₀ foi utilizada a correlação de Pearson.

Foram obtidas razões de verossimilhança (RV) para diferentes pontos de corte para o teste da razão FEF₅₀/0,5CVF. Estas RV são utilizadas como auxiliares no processo diagnóstico. Todo o paciente, na avaliação clínica inicial, ou mesmo aquele que procura o ambulatório, tem uma probabilidade prévia (suspeita diagnóstica) de apresentar a doença que está sendo investigada. Esta probabilidade prévia é combinada com a informação obtida com o teste (razões de verossimilhança), o que gera uma probabilidade pós-teste também conhecida como valor preditivo. A partir do conhecimento – através de julgamento clínico, outros exames complementares – da probabilidade prévia de o paciente ter um distúrbio ventilatório obstrutivo, e com conhecimento das razões de verossimilhança do teste FEF₅₀/0,5CVF a estimativa da probabilidade pós-teste do diagnóstico ser correto é feita através do uso do Nomograma de Fagan (14).

5. RESULTADOS

5. Resultados

Foram arrolados 709 exames de pacientes consecutivos, maiores de 18 anos, cujas curvas preencheram critérios de aceitação segundo as Diretrizes para Testes de Função Pulmonar 2002 da SBPT. Destes, foram excluídos 88 exames de pacientes que apresentavam mais de um diagnóstico e/ou distúrbio misto. Os 621 restantes foram utilizados para análise. As características demográficas da amostra estão listadas na tabela 1.

Tabela 1 - Características da População em estudo

Características	No.	(%)
Pacientes		
No.	621	
Masculino	330	(53,1)
Idade	55,8 ± 14,7*	
Diagnóstico Clínico		
DPOC	200	(32,2)
Asma	80	(12,9)
Doença Intersticial/Colagenose	91	(14,7)
Dispneia	29	(4,7)
Outro	221	(35,6)

* Valores mostrados como média ± desvio padrão

Trezentos e treze pacientes (50,4%) apresentavam DVO, 59 (9,5%) DVR e 249 (40,1%) foram considerados normais. A tabela 2 mostra as características de cada grupo e os valores médios de função pulmonar correspondentes.

Tabela 2 - Características demográficas e função pulmonar nos grupos

Grupo	Idade	VEF₁	VEF₁/CV
DVO	58,5±13,5	1,20±0,55	49±12
DVR	52,5±15,2	1,45±0,61	81±16
Normal	53,4±15,9	2,67±1,45	82±5

* valores representados por médias ± desvio padrão

Em relação à idade, houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos ($p < 0,001$). Comparando os grupos entre si houve diferença entre DVO X DVR ($p = 0,007$) e DVO X Normal ($p < 0,001$), mas não para os grupos DVR x Normal (NS). Quanto ao VEF₁, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,001$), e entre DVO X Normal e DVR X Normal ($p < 0,001$) mas não entre os grupos DVO X DVR (NS). A relação VEF₁/CV foi diferente ($p < 0,001$) entre os três grupos e entre DVO X DVR ($p < 0,001$) e DVO X Normal ($p < 0,001$), mas não entre DVR X Normal (NS). Em relação ao FEF₅₀, encontramos diferença estatisticamente significativa entre os três grupos ($p < 0,001$). Na comparação dos grupos entre si, foram diferentes ($p < 0,001$) em todas as combinações (DVO X DVR, Normal X DVO e DVR X Normal).

A análise da relação $FEF_{50}/0,5CVF$ está representada na tabela 3 e na figura 1. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos DVO, DVR e Normal ($p < 0,001$). Na comparação dos grupos entre si, houve diferença estatisticamente significativa novamente em todas as combinações (DVO X DVR, DVR X Normal e Normal X DVO) para um $p < 0,001$.

Tabela 3 - Relação $FEF_{50}/0,5CVF$ nos grupos DVO, DVR e Normal

Grupo	Média \pm DP	Mediana	Mínimo	Máximo
DVO	0,56 \pm 0,29	0,49	0,14	2,48
DVR	2,55 \pm 1,47	2,32	0,26	7,69
Normal	2,10 \pm 0,82	2,11	0,51	4,98

* valores representados por médias \pm desvio padrão

A tabela 4 mostra as características dos grupos, após a redistribuição em Dobst (distúrbio obstrutivo) e Nobst (distúrbio não obstrutivo).

Tabela 4 - Características dos grupos Dobst e Nobst

Grupo	n	Idade	VEF1	VEF1/CV
Dobst	313	58,5 \pm 13,5 ¹	1,20 \pm 0,55 ²	49 \pm 12 ²
Nobst	308	53,2 \pm 15,8 ¹	2,37 \pm 0,89 ²	79 \pm 9 ²

¹ p = 0,002

² p < 0,001

Os grupos Dobst e Nobst foram diferentes ($p < 0,001$) quando comparados quanto ao VEF1, VEF1/CV, e idade ($p = 0,002$). A relação $FEF_{50}/0,5CVF$ mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos Dobst e Nobst ($p < 0,001$).

A tabela 5 mostra os valores da relação $FEF_{50}/0,5CVF$ para os dois grupos.

Tabela 5 - $FEF_{50}/0,5CVF$ nos grupos Dobst e Nobst

<u>Grupo</u>	<u>$FEF_{50}/0,5CVF$</u>
Dobst	$0,56 \pm 0,29^1$
Nobst	$2,19 \pm 0,99^1$

¹ $p < 0,001$

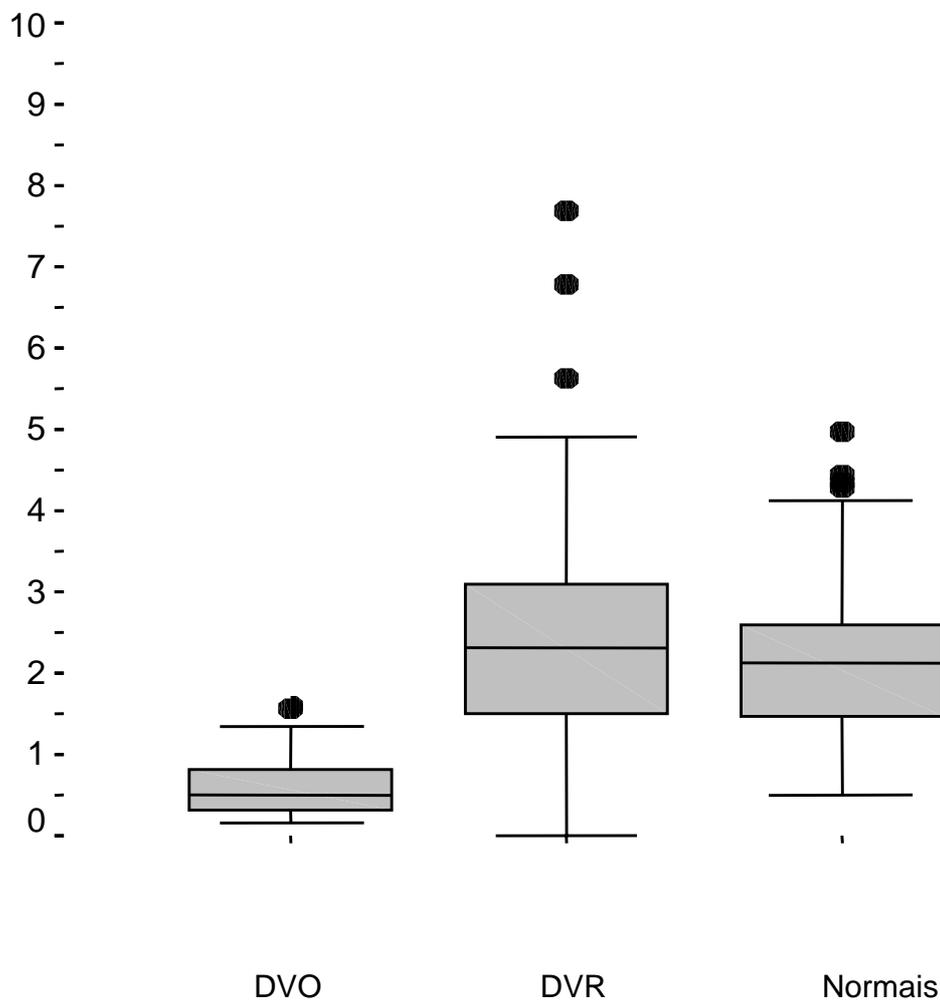


Figura 01 – Distribuição dos valores de CEF₅₀ entre os grupos DVO, DVR e Normal ($p < 0,001$)

A tabela 6 mostra os diferentes pontos de corte, suas freqüências e as razões de verossimilhança para cada quintil. Os pontos de corte foram determinados de modo que as razões ficassem eqüidistantes do valor nulo ($RV=1$). O nomograma é apresentado na figura 2.

Tabela 6 - RV e pontos de corte entre os grupos DVO, DVR e Normal

CEF ₅₀	Dobst	Dnobst	Total	RV
≥ 1,33	4 (1,3%)	244 (79,2%)	248 (39,9%)	0,02
1,15-1,33	7 (2,2%)	18 (5,8%)	25 (4,0%)	0,38
0,97-1,15	21 (6,7%)	18 (5,8%)	39 (6,3%)	1,15
0,79-0,97	44 (14,1%)	15 (4,9%)	59 (9,5%)	2,89
< 0,79	237 (75,7%)	13 (4,2%)	250 (40,3%)	17,94
Total	313 (100%)	308 (100%)	621 (100%)	

A correlação de Pearson para o CEF1 e CEF50 foi positiva para os grupos Obstrutivo (r=0.83) e Não Obstrutivos (r = 0.64). Os gráficos destas correlações estão na Figura 3a e 3b, respectivamente.

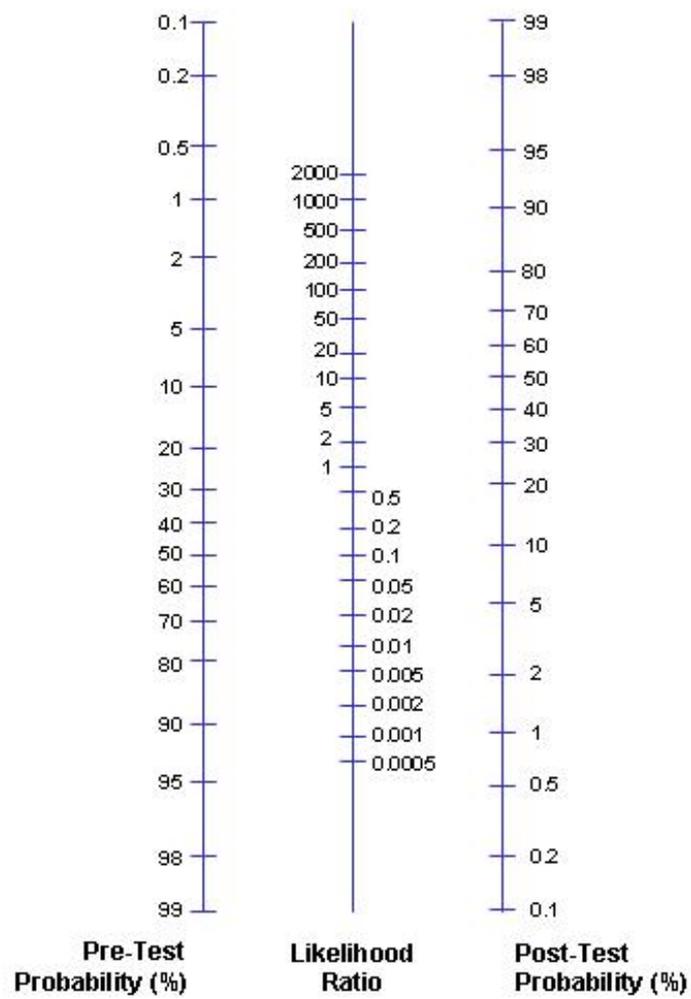


Figura 2 – Nomograma de Fagan

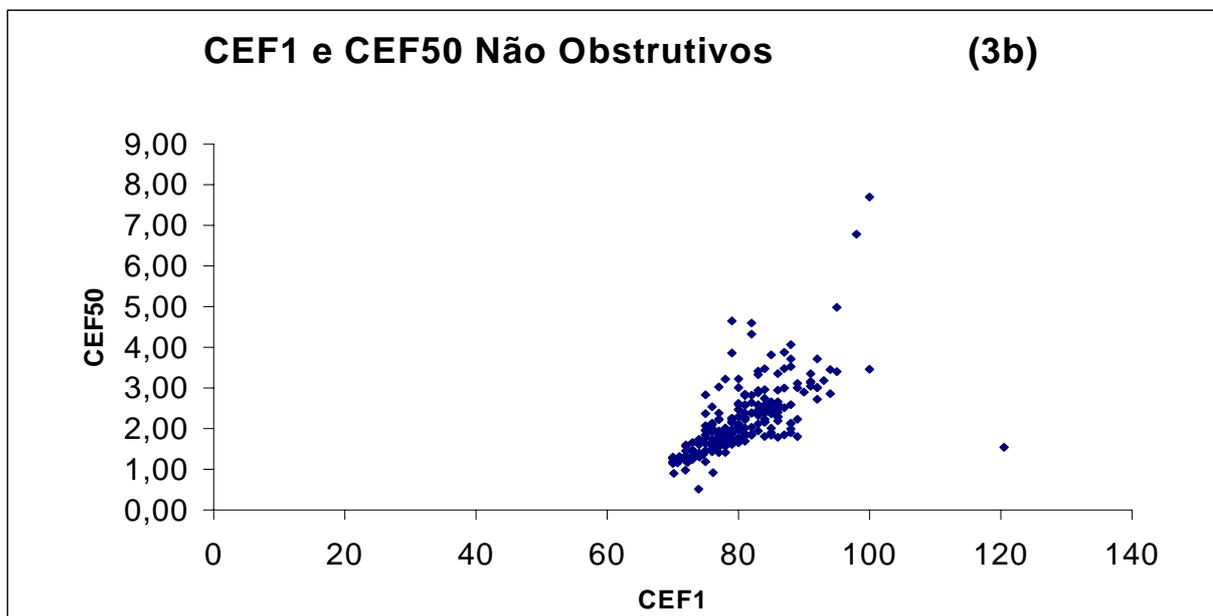
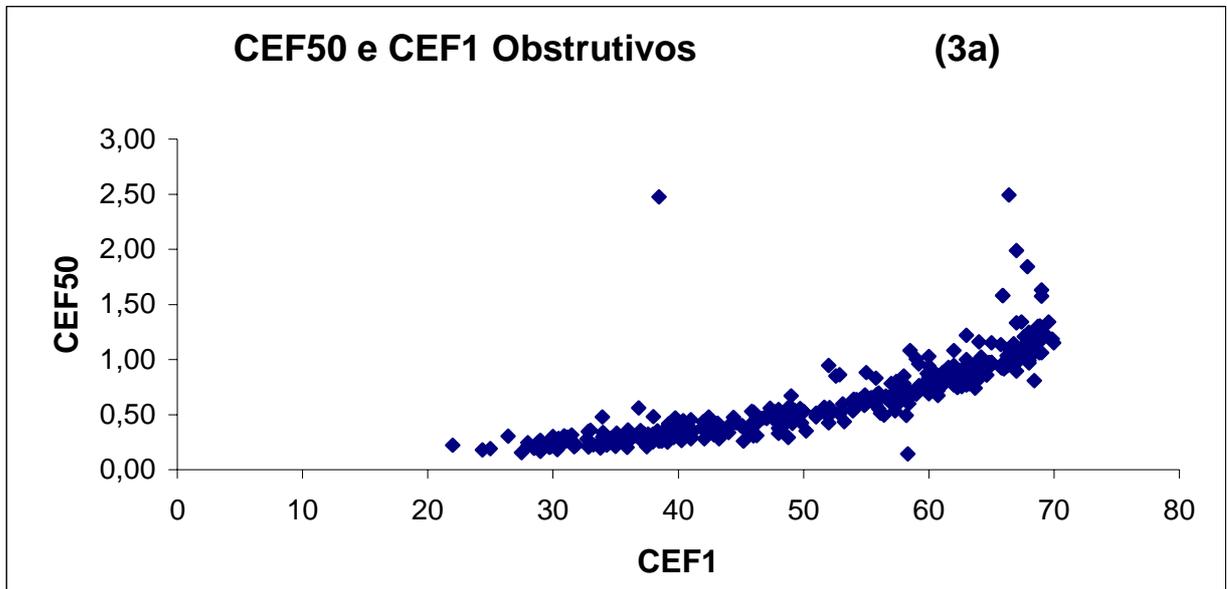


Figura 3 – Correlação entre CEF1 e CEF50 nos pacientes 3a. Obstrutivos e 3b. Não Obstrutivos

6. DISCUSSÃO

6. Discussão

O Coeficiente Expiratório Forçado a 50% da CVF - CEF_{50} - ($FEF_{50}/0,5CVF$) representa um parâmetro válido a ser utilizado no diagnóstico diferencial dos distúrbios ventilatórios, como uma expressão do fluxo aéreo.

A utilidade clínica de um teste diagnóstico é determinada, principalmente, pela exatidão com a qual identifica o distúrbio alvo (15). Normalmente, sensibilidade e especificidade são consideradas características do teste que são independentes da população estudada. Isto apenas é verdadeiro quando o teste é aplicado para uma condição que é um fenômeno “tudo ou nada”, como câncer, por exemplo.

Limitação ao fluxo aéreo não se enquadra nesta categoria, porque ocorre em graus variados e, portanto, sua sensibilidade e especificidade podem variar com a população alvo. Como a espirometria é um teste de desempenho, se um grande número de pacientes mais idosos, doentes ou mais debilitados for testado, a especificidade será menor (mais falsos positivos), assim como a sensibilidade será menor em uma população com limitação leve do que em outra com limitação severa ao fluxo aéreo (16). Limitação ao fluxo é um fenômeno observado na espirometria, mas a avaliação da sua causa não pode ser determinada apenas por esta.

O início de qualquer processo diagnóstico é sempre o paciente, o qual se apresenta com uma constelação de sinais e sintomas. A análise destes determina uma probabilidade pré-teste para o diagnóstico em questão, isto é, suspeita diagnóstica. A espirometria é capaz de diagnosticar diretamente limitação ao fluxo aéreo e defeito ventilatório obstrutivo, o que pode se aplicar a várias doenças. Seus achados independem de suspeita pré-teste. Entretanto, em situações especiais, limítrofes, é necessário que se prossiga na interpretação de outros parâmetros para a obtenção de um diagnóstico funcional. A espirometria vai

modificar a probabilidade pré-teste, transformando-a em probabilidade pós-teste. A direção e a magnitude desta mudança vão ser determinadas pelas propriedades do teste.

A medida de acurácia do teste, no presente estudo, foi a Razão de Verossimilhança (RV), ou *Likelihood Ratio* (LR). A RV indica quanto um determinado resultado altera para mais ou menos a probabilidade pré-teste. Os nossos resultados indicam que um CEF_{50} abaixo de 0,79 é um bom indicativo de limitação ao fluxo aéreo, e valores acima de 1,33 tornam essa probabilidade remota.

Utilizamos uma amostra constituída pelos exames dos pacientes que foram submetidos a testes de função pulmonar na Unidade de Fisiologia Pulmonar do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Estes pacientes realizaram o exame por diferentes razões, o que torna a amostra representativa da totalidade dos pacientes que são referidos para tais exames.

Os diagnósticos clínicos mais freqüentes foram de doença obstrutiva, principalmente doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e asma. A baixa incidência de casos de doença restritiva na amostra, em comparação com os de doença obstrutiva, é compatível com a nossa observação da prática clínica. Foi o esperado baixo número de casos de doença restritiva que motivou a posterior divisão dos casos em dois grupos, obstrutivos e não obstrutivos, este último grupo comportando os pacientes antes classificados como 'restritivos' e normais', para a análise estatística.

A maior incidência na amostra de pacientes com diagnóstico clínico de DPOC explica a maior idade dos pacientes do grupo com DVO quando comparados aos do grupo com DVR ($p=0,007$) e Normal ($p<0,001$), assim com em relação ao VEF_1 , onde o grupo DVO teve valores significativamente menores que

os normais ($p < 0,001$). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os DVO e os DVR.

Ainda no âmbito da avaliação de testes diagnósticos, apresentamos os resultados na forma de RV. Ao contrário das probabilidades e percentagens, não é possível combiná-las diretamente; seu uso formal requer a conversão da probabilidade pré-teste em *odds*, multiplicando o resultado pela RV, e convertendo a consequente *odds* pós-teste em probabilidade pós-teste. A equação para converter probabilidade em *odds* é (probabilidade / [1-probabilidade]), que é equivalente à probabilidade de apresentar a condição em teste sobre a probabilidade de não apresentá-la. Uma vez calculada a *odds* pré-teste, a *odds* pós-teste pode ser calculada multiplicando-se esta pela RV. A *odds* pós-teste pode ser convertida em probabilidade pós-teste utilizando-se a fórmula $\text{probabilidade} = \text{odds} / (\text{odds} + 1)$.

Apesar de não serem cálculos complexos, existe uma forma mais simples de lidar com os dados pré-teste e RV para encontrar a probabilidade pós-teste (15). Um nomograma proposto por Fagan (14) faz as conversões e permite que se vá da probabilidade pré para a pós-teste facilmente. A primeira coluna representa a probabilidade pré-teste, a segunda representa a RV e a terceira, a probabilidade pós-teste. A forma de se encontrar o valor pós-teste é traçar uma linha que parte da probabilidade pré e passa pela RV. Essa linha vai terminar na probabilidade pós-teste.

A definição de valores de normalidade no nosso estudo foi feita através da obtenção de resultados de espirometria, volumes pulmonares e difusão dentro dos limites previstos, e com relação VEF_1/CV também dentro do previsto. Para classificar os pacientes como casos de restrição, o critério foi a obtenção da capacidade pulmonar total abaixo dos valores previstos.

Definimos como DVO aqueles pacientes que apresentavam um VEF_1 abaixo do limite inferior do previsto e uma relação VEF_1/CV abaixo de 70%. Essa decisão baseou-se no estudo de Gilbert e Aunchinloss (16) que encontraram melhores resultados com um ponto de corte de 70% para o CEF_1 do que fórmulas de predição de limites inferiores, mesmo reconhecendo que essa relação está inversamente relacionada com a idade e com a altura (2), e que a recomendação atual é do uso dos limites inferiores para o CEF_1 . Apesar de ser mais comum a utilização da CVF ao invés da CV na análise dos valores da curva fluxo volume, é preferível o uso desta última, pois apresenta valores maiores (2).

A não utilização apenas do CEF_1 na definição dos casos de obstrução baseia-se na premissa de que alguns pacientes normais, sem doença pulmonar, podem apresentar esta relação diminuída sem isso representar doença pulmonar (17).

Quando Fry e Hyatt, em 1957, desenvolveram o conceito de que se os gráficos de fluxo-pressão fossem vistos em termos de fluxo e volume durante uma manobra de CVF, muita informação estaria disponível sem a necessidade de medir a pressão de condução (11), também fizeram observações importantes quanto ao comportamento das relações entre pressão, fluxo e volume, a saber: (a) Exceto a altos volumes pulmonares, relativamente pouco esforço (e conseqüentemente baixas pressões) era necessário para alcançar o V_{max} durante uma manobra de FVC; (b) o fluxo máximo (V_{max}) é esforço-dependente próximo à CPT e essencialmente independente na maior porção da CV. Testes de expiração forçada deveriam ser avaliados desta forma, a porção inicial sendo menos reprodutível.

O conhecimento de que a curva fluxo-volume expiratória máxima tem uma porção relativamente reprodutível que é independente de esforço a volumes pulmonares abaixo de 70% da CVF (18), faz com que se procure um indicador que possa auxiliar o diagnóstico diferencial dos distúrbios ventilatórios. A tentativa de

utilização dos fluxos médios vai neste sentido, da tentativa de eliminação de fatores de confusão relacionados com a porção esforço-independente da curva fluxo-volume e da porção terminal do fluxo, que depende do retrocesso elástico do pulmão.

Como a obstrução de pequenas vias aéreas é uma alteração precoce em muitas doenças obstrutivas, como asma, fibrose cística e bronquiolite obliterante (19), é desejável que se encontrem parâmetros que reflitam fluxos distais. Neste sentido, tanto o $FEF_{25-75\%}$ como o FEF_{50} parecem refletir melhor o fluxo a baixos volumes pulmonares.

O uso dos fluxos médios ou terminais no diagnóstico de distúrbio ventilatório defronta-se com o problema do grande intervalo de valores de normalidade. O $FEF_{25-75\%}$ parece ser mais sensível para detectar obstrução em populações de risco, mas apresenta dificuldades (20).

Bar-Yishay e colaboradores, em estudo para investigar se o FEF_{50} e o $FEF_{25-75\%}$ possuíam correlação ou se a diferença entre ambos refletia o grau de obstrução ao fluxo aéreo (21), concluíram que os dois índices, apesar de não serem idênticos, são altamente correlacionados e a razão entre eles é razoavelmente constante. Desta forma, a prática de se descrever os dois em uma espirometria é desnecessária. Recomendam, ainda, que se prefira o FEF_{50} .

A correção do fluxo médio para o volume, CEF_{50} , alternativamente poderia ser utilizada para definição do diagnóstico funcional. A utilização dos fluxos corrigidos pela CVF para reduzir a sua variabilidade e facilitar a interpretação em doenças restritivas tem apresentado, contudo, sucesso variável (20).

Green et al (12) demonstraram que a variabilidade, quando expressa em capacidades vitais por segundo, é apenas ligeiramente menor que quando expressa em litros por segundo, não parecendo haver uma boa correlação entre

fluxos máximos e capacidade vital. Além disso, a variabilidade, em termos absolutos, seria a mesma em altos e baixos volumes pulmonares.

Para poder comprovar o poder diagnóstico do CEF_{50} no diagnóstico diferencial dos distúrbios ventilatórios, especificamente na diferenciação entre os pacientes obstrutivos e os não obstrutivos, seria necessária a comparação do mesmo com o coeficiente considerado como padrão-ouro, isto é, o CEF_1 que é o quociente VEF_1/CVF .

Como no nosso estudo a definição de obstrução foi baseada no CEF_1 , esta comparação não pôde ser feita. Para poder fazer a comparação entre os dois índices, seria necessário um estudo posterior a esse, que classificasse previamente todos os pacientes como obstrutivos ou não, baseado em dados clínicos (história atual, pregressa, familiar e exame físico) e/ou radiológicos (tomografia computadorizada de alta resolução, por exemplo). Aplicar-se-iam, então, os dois índices e far-se-ia a comparação entre eles, em termos de sensibilidade e especificidade. Seria possível, em próximas avaliações, comparar também diferentes pontos de corte para a relação $FEF_{50}/0,5 CVF$.

Considerando-se que a correlação entre o CEF_1 e o CEF_{50} mostrou-se alta, e que o primeiro já foi consagrado como expressão do fluxo aéreo, é prudente também afirmar que CEF_{50} tem sua aplicabilidade, sendo uma contribuição no diagnóstico dos distúrbios ventilatórios

Em resumo, um coeficiente extraído da curva fluxo-volume, o CEF_{50} , mostrou-se efetivo no diagnóstico diferencial dos distúrbios ventilatórios. Valores abaixo de 0,79 mostraram-se fortes indicadores de distúrbio obstrutivo, modificando a probabilidade pré-teste positivamente, enquanto valores acima de 1,33 praticamente afastam o diagnóstico de limitação ao fluxo aéreo.

Mais estudos são necessários para comparar o CEF₅₀ com o CEF₁, assim como para estabelecer valores mais precisos a partir de um maior número de pacientes.

7. CONCLUSÕES

7. Conclusões

1. O CEF_{50} ($FEF_{50} / 0,5CVF$) é um parâmetro útil no diagnóstico diferencial dos distúrbios ventilatórios, correlacionando-se positivamente com o CEF_1 .
2. O CEF_{50} diferencia DVO dos outros distúrbios ventilatórios, apesar de não ter sido capaz de diferenciar o grupo DVR do Normal.
3. Valores CEF_{50} abaixo de 0,79 indicam alta probabilidade de DVO enquanto valores acima de 1,33 baixa probabilidade.
4. O diagnóstico de probabilidade de um distúrbio ventilatório a partir de um valor individual depende do valor do CEF_{50} e da probabilidade pré-teste (suspeita clínica).

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. Referências Bibliográficas

1. SBPT. *Diretrizes para Testes de Função Pulmonar 2002*. J Pneumol 2002; 28 (Supl 3)
2. American Thoracic Society. *Lung Function Testing: Selection of Reference Values and Interpretative Strategies - 1991*. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 1202-1218
3. Gibson GJ. *Clinical Tests of Respiratory Function*. 2nd ed. London: Chapman & Hall Medical, 1996
4. Clausen JL. *Clinical Interpretation of Pulmonary Function Tests*. Resp Care 1989; 34: 638-50
5. Gilbert R, Aunchincloss JH. *What is a 'Restrictive' Defect?*. Arch Intern Med 1986; 146: 1779:81
6. American Thoracic Society. *Standardization of Spirometry - 1987 Update*. Am Rev Respir Dis 1987; 136: 1285-98
7. American Thoracic Society. *Standardization of Spirometry - 1994 Update*. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1107-36
8. Nathan SP, Lebowitz MD, Knudson RJ. *Spirometric Testing. Number of Tests Required and Selection of Data*. Chest 1979; 76: 384-8
9. Knudson RJ, Burrows B, Lebowitz MD. *The Maximal Flow-Volume Curve: Its Use in the Detection of Ventilatory Abnormalities in a Population Study*. Am Rev Respir Dis 1976; 114: 871-9

10. Hyatt RE, Black LF. *The Flow-Volume Curve – A Current Perspective*. Am Rev Respir Dis 1973; 107: 191
11. Hyatt RE, Schilder DP, Fry DL. *Relationship Between Maximum Expiratory Flow and Degree of Lung Inflation*. J Appl Physiol 1958; 13 (3): 331-336
12. Green M, Mead J, Turner JM. *Variability of maximum expiratory flow-volume curves*. J Appl Physiol 1974; 37 (1); 67-74
13. Crapo RO, Morris AH, Gardner RM. *Reference spirometric values and equipment that meet ATS recommendations*. Am Rev Respir Dis 1981; 123:659-664
14. Fagan TJ. *Nomogram for Bayes's theorem (C)*. N Eng J Med 1975; 293: 257
15. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. *User's Guide to the Medical Literature*. JAMA 1994, 271 (9): 703-707
16. Gilbert R, Aunchinloss Jr JH. *The Interpretation of the Spirogram – How Accurate Is It for Obstruction?*. Arch Intern Med 1985; 145: 1635-39
17. Kivity S, Solomon A, Schwarz Y, Trajber I, Topilsky M. *Evaluation of asymptomatic subjects with low forced expiratory ratios (FEV₁/CVF)*. Thorax 1994; 49: 554-6
18. Mead J, Turner JM, Macklem PL, Little JB. *Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow*. J Appl Physiol 1967; 22: 95-108

19. Ren CL. *What is the Best Way to Measure Lung Function?*. Chest 2003; 123 (3): 667-8
20. Pereira CAC, Barreto SP, Simões JG, Pereira FWL, Gerstler JG, Nakatani J. *Valores de referência para a espirometria em uma amostra da população brasileira adulta*. J Pneumol 1992; 18 (1): 10-22
21. Bar-Yishay E, Amirav I, Goldberg S. *Comparison of Maximal Expiratory Flow rate and Forced Expiratory Flow at 50% of Vital Capacity in Children*. Chest 2003; 123: 731-73

9. OUTRAS REFERÊNCIAS CONSULTADAS

9. Outras Referências Consultadas

1. Kapp MC, Schachter EM, Beck GJ, Maunder LR, Witek Jr TJ. *The shape of the Maximum Expiratory Flow Volume Curve*. Chest 1988; 94: 799-806
2. Lebowitz MD, Knudson RJ, Robertson G, Burrows B. *Significance of Intraindividual Changes in Maximum Expiratory Flow Volume and Peak Expiratory Flow Measurements*. Chest 1982; 81:566-70
3. Gilbert R, Aunchinloss Jr JH. *What Is a 'Restrictive' Defect?*. Arch Intern Med 1986; 146: 1779-1781
4. Neukirch F, Chansin R, Liard R, Levallois M, Leproux P. *Spirometry and Maximal Expiratory Flow-Volume Reference Standards for Polynesian, European and Chinese Teenagers*. Chest 1988; 94: 792-98
5. Mead J. *Analysis of the configuration of maximum expiratory flow-volume curves*. J Appl Physiol 1978; 44 (2): 156-165
6. Knudson RJ, Slatin RC, Lebowitz MD, Robertson G, Burrows B. *The Maximal Expiratory Flow-Volume Curve – Normal Standards, Variability, and effects of Age*. Am Rev Respir Dis 1976; 113: 587-600
7. Coats AL, Desmond KJ, Demizio D, Allen P, Beaudry PH. *Sources of Error in Flow-Volume Curve – Effect of Expired Volume Measured at the Mouth vs. That Measured in a Body Plethysmograph*. Chest 1988; 94: 976-82

8. O'Donnel R, Rose R. *The Flow-Ration Index – An Approach for Measuring the Influence of Age and Smoking on Maximum Expiratory Flow-Volume Curve Configuration*. Chest 1990; 98: 643-46
9. Kouloris NG, Rapakoulis P, Rassidakis A, Dimitroulis J, Gaga Milic-Emili J, Jordanoglou J. *Dependence of forced vital capacity maneuver on time course of preceding inspiration in patients with restrictive lung disease*. Eur Respir J 1997; 10: 2366-2370
10. Dykstra BJ, Scanlon PD, Kester MM, Beck KC, Enright PL. *Lung Volumes in 4,774 Patients With Obstructive Lung Disease*. Chest 1999; 115: 68-74
11. Allen JL, Castile RG, Mead J. *Positive effort dependence of maximal expiratory flow*. J Appl. Physiol. 62(2): 718-724, 1987.
12. Coates AL, Desmond KJ, Demizio D, Allen P, Beaudry PH. *Sources of Error in Flow-Volume Curves: Effect of Expired Volume Measured at the Mouth vs. That Measured in a Body Plethysmograph*. Chest 1988; 94: 976-82
13. O'Donell CR, Rose RM. *The Flow-Ratio: An Approach for Measuring the Influence of Age and Cigarette Smoking on Maximum Expiratory Flow-Volume Curve Configuration*. Chest 1990; 98: 643-46
14. Swanney MP, Jensen RL, Crichton DA, Beckert LE, Cardno LA, Crapo RO. *FEV6 Is an Acceptable Surrogate for FVC in the Spirometric Diagnosis of Airway Obstruction and Restriction*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 917:919

15. Rodarte JR, Hyatt RE, Cortese DA. *Influence of Expiratory flow on closing capacity at low expiratory flow rates.* J Appl Physiol 1975; 39 (1): 60-65
16. Ligas JR, Primiano Jr FP, Saidel GM, Doershuk CF. *Comparison of measures of forced expiration.* J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol 1977; 42 (4): 607-613
17. Mead J. *Analysis of the configuration of maximum expiratory flow-volume curves.* J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol 1978; 44 (2): 156-165
18. Hyatt RE. *Expiratory flow limitation.* J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol 1983; 55 (1): 1-8
19. Thomason MJ, Strachan DP. *Which spirometric indices best predict subsequent death from chronic obstructive pulmonary disease?.* Thorax 2000; 55: 785-788
20. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. *Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population.* Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 179-187
21. Dykstra BJ, Scanlon PD, Kester MM, Beck KC, Enright PL. *Lung Volumes in 4774 Patients With Obstructive Lung Disease.* Chest 1999; 115: 68-74
22. Lebecque P, Kiakulanda P, Coates AL. *Spirometry in the Asthmatic Child: Is FEF₂₅₋₇₅ a More Sensitive Test Than FEV₁/CVF?.* Pediatric Pulmonology 1993; 16: 19-22

23. Lemanske Jr RF, Busse WW. *Asthma*. JAMA 1997; 278: 1855-1873
24. Hyatt RE, Flath RE. *Relationship of airflow to pressure during maximal respiratory effort in man*. J Appl Physiol 1966; 21 (2): 477-482