Testes de Função Pulmonar

Bases, Interpretação e Aplicações Clínicas



Carlos Alberto de Castro Pereira

Atheneu



SAL

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO LEITOR

Tel.: 08000267753

www.atheneu.com.br

(21) 99165-6798 Facebook.com/editoraatheneu Twitter.com/editoraatheneu Youtube.com/atheneueditora

Testes de Função Pulmonar

Bases, Interpretação e Aplicações Clínicas

Editor

Carlos Alberto de Castro Pereira

Atheneu

Rio de Janeiro • São Paulo
2021

EDITORA ATHENEU

São Paulo —	*Rua Avanhandava, 126 - 8º andar* *Tel.: (11)2858-8750* *E-mail: atheneu@atheneu.com.br*
Rio de Janeiro —	*Rua Bambina, 74* *Tel.: (21)3094-1295* *E-mail: atheneu@atheneu.com.br*

CAPA: Equipe Atheneu
PRODUÇÃO EDITORIAL: MWS Design

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

P49t

Pereira, Carlos Alberto de Castro
Testes de função pulmonar : bases, interpretação e aplicações clínicas / Carlos
Alberto de Castro Pereira. - 1. ed. - Rio de Janeiro : Atheneu, 2021.
368 p. : il. ; 23 cm.

Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-65-5586-159-4

1. Pneumologia. 2. Pulmões - Fisiopatologia. 3. Testes de função respiratória. I.
Título.

21-69672

CDD: 616.24075
CDU: 616.24-072.7

Meri Gleice Rodrigues de Souza - Bibliotecária - CRB-7/6439
03/03/2021 03/03/2021

PEREIRA, C.A.C.
Testes de Função Pulmonar – Bases, Interpretação e Aplicações Clínicas

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU – Rio de Janeiro, São Paulo, 2021.

1

Breve História dos Testes de Função Pulmonar

Carlos Alberto de Castro Pereira

Espirometria

O volume de ar que um homem pode inalar durante uma respiração única profunda foi medida pela primeira vez, por Borelli, em 1679. Trabalhos posteriores mostraram que esse volume variava em média em adultos entre 3,3-4,9 L. O gás que sai dos pulmões a 37 ºC sofre um resfriamento no equipamento de mensuração e, portanto o volume é reduzido. A necessidade dessa correção, para as condições corporais (BTPS), foi reconhecida por Goodwin em 1788. A maior contribuição para a compreensão dos volumes pulmonares foi dada por Hutchinson em 1846.[1] John Hutchinson, médico, inventou o espirômetro (Figuras 1.1 e 1.2). Ele cunhou o termo capacidade vital, isto é, a capacidade para a vida, e mostrou que a capacidade vital se relacionava diretamente com a estatura e inversamente com a idade. A Capacidade Vital (CV) foi definida como *"a maior expiração voluntária após a maior inspiração voluntária"*. Em seu estudo ele relatou a medida da CV em 2.130 indivíduos, e mostrou que a CV era menor nas mulheres, indivíduos obesos e na presença de doenças pulmonares. Ele reconheceu que reduções na CV eram preditoras de morbidade e mortalidade prematuras e tornou-se consultor de companhias de seguros em Londres. Hutchinson mostrou que a medida da CV era mais sensível para a detecção da tuberculose do que a ausculta pelo estetoscópio (o qual tinha sido inventado por Laennec, 30 anos antes). Ele mudou-se para a Austrália e faleceu nas ilhas Fiji, onde foi erguida uma estátua em sua homenagem pela Sociedade Torácica da Austrália e Associação Torácica Britânica em 1990.

Confirmando a previsão de Hutchinson, em 1980 foi relatado que a CV era um indicador prognóstico poderoso de sobrevida no estudo Framingham, no qual foram avaliados 5.209 homens acima de 30 anos de idade[2]. Esses dados foram confirmados em outros dois grandes estudos[3,4]. Um outro estudo longitudinal de 874 homens voluntários acompanhados por 24 anos, também mostrou que a razão VEF_1/CVF relacionada ao valor previsto também se associou com a mortalidade por todas as causas, mesmo em não fumantes, mostrando que o distúrbio funcional pulmonar é por si só um preditor da mortalidade total, e pode contribuir para diversas doenças.[5]

Em 1915, Peabody reconheceu a relação entre a CV e a dispneia de esforço. A Capacidade Respiratória Máxima (MRC), a máxima quantidade de ar que um indivíduo pode mobilizar em um minuto, posteriormente denominada Ventilação Voluntária Máxima (VVM) – medida em frações de minuto e extrapolada para 60 segundos – foi descrito por Hermannsen, em 1933,



Figura 1.1. *Retrato de John Hutchinson.*
Fonte: Baseada em https://en.wikipedia.org/wiki/John_Hutchinson_(surgeon).

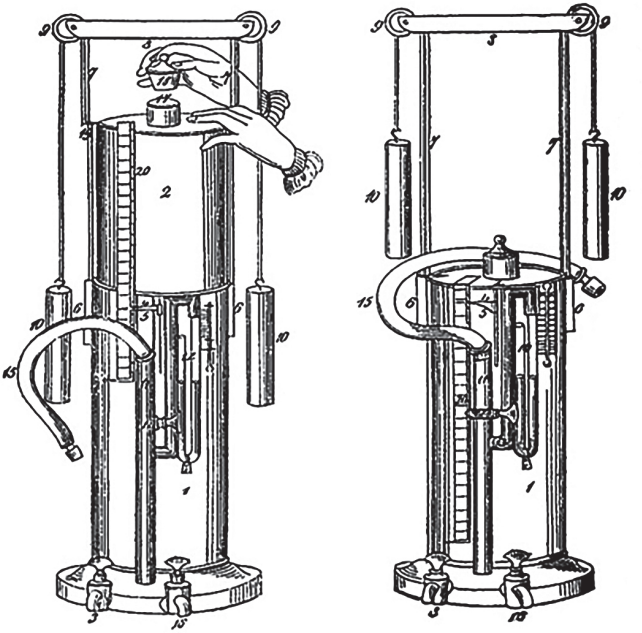


Figura 1.2. *Espirômetro de Hutchinson, à esquerda sendo esvaziado e vazio, à direita. Note os contrapesos e as torneiras para troca da água.*
Fonte: Baseada em Gibson GJ. Breathe 2005;1:207-215.

após introduzir um elemento de tempo no registro das manobras respiratórias[6] (Figura 1.3). A VVM foi usada para estimar a eficiência, como um grupo, dos vários fatores envolvidos com a ventilação. Em uma pessoa normal, a VVM excede por muitos litros a ventilação observada no exercício mais extenuante (Robinson, 1938). A VVM foi por muitos anos utilizada de rotina nos laboratórios de função pulmonar e sua correlação com a limitação ventilatória e dispneia em doenças pulmonares amplamente reconhecida. Sua aplicação, especialmente na avaliação pré-operatória de risco em cirurgias pulmonares, perdurou por longo tempo.

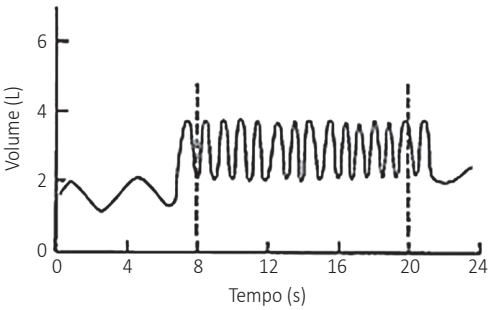


Figura 1.3. *Medida da Ventilação Voluntária Máxima (Hermannsen, 1933).*
Fonte: Modificada de https://quizlet.com/390273793/6-respiratory-lab-flash-cards/

Em 1965, Hyatt relatou que é difícil saber se a CRM foi alcançada, devido à necessidade de grande colaboração para um bom teste.[7] Além de cansativo, ponderou que o significado fisiológico do teste seria de difícil avaliação. Além disso, a excelente correlação com o VEF_1 tornou esta medida obsoleta. A partir desta década o teste tornou-se menos popular.

Dos anos 1930 em diante, o número crescente de pacientes com asma e DPOC (como decorrência do tabagismo que explodiu 20 anos antes, durante a Primeira Guerra Mundial) chamou a atenção para outras doenças, além da tuberculose. Nos anos 1940, o conceito de medir a taxa de volume exalado foi introduzido, fruto da observação de que indivíduos com asma, enfisema, bronquite crônica e portadores de outras doenças obstrutivas, expiravam em uma taxa menor do que os indivíduos normais.

Mais de 100 anos depois de Hutchinson, Tiffeneau e PinelliI publicaram os primeiros resultados do registro da manobra expiratória forçada no *Paris Medicale*, no dia 27 de dezembro de 1947.[8] Eles observaram que durante o exercício, ambos, o volume corrente e a frequência respiratória tendiam a aumentar – a frequência respiratória situando-se em torno de 30 respirações por minuto. Eles então propuseram medir o volume máximo que pode ser expirado em um espaço de tempo correspondente à duração usual da fase expiratória durante o exercício (~1s) (Figura 1.4). Eles utilizaram o termo CPUE, que em francês significa "*volume pulmonar utilizável no esforço*" e propuseram que esse volume deveria ser o observado no primeiro segundo da expiração forçada. Para este propósito eles utilizaram um espirômetro de água com rápida rotação. Em 1949, Tiffeneau et al. propuseram a relação CPUE/VC para caracterizar a presença de obstrução ao fluxo aéreo e a CPUE para classificar a gravidade, em valores absolutos.[9] Tiffeneau e Pinelli repetiram as medidas após utilização de agentes broncodilatadores e broncoconstritores e logo entenderam que variações no tônus e calibre brônquico tinham um efeito importante na CPUE.

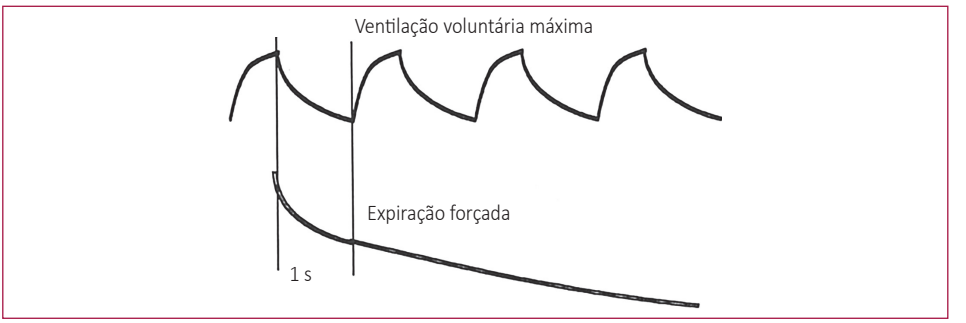


Figura 1.4. *Fundamentação para a adoção do VEF_1, com base na VVM ou ventilação em esforço moderado. Fonte: Baseada em Wise RA. Spirometry. American Thoracic Society. Postgraduate course 8. Pulmonary Function Testing, Chicago, 1998.*

Nos anos 1954-1955, um grupo de investigadores franceses concordou em substituir o termo CPUE por VEMS, ou volume expiratório máximo em um segundo, o que foi largamente adotado.[10] Em 1956, um grupo de pesquisadores da Sociedade Torácica Britânica sugeriu que os volumes expiratórios deveriam ser designados pelo intervalo de tempo determinado, nascendo daí o VEF_1. Para cálculo da relação, tanto a divisão pela CVF ou pela CV (obtida durante a expiração) foram tidas como aceitáveis.[11]

A despeito destas observações e estudos, a contribuição dos investigadores franceses permaneceu grandemente ignorada.

Os estudos clássicos de Baldwin, Cournand e Richards, nos anos 1940, levaram à classificação das anormalidades ventilatórias e o reconhecimento dos padrões restritivo e obstrutivo.[12]

Em 1951, Edward Gaensler, formalmente treinado como cirurgião torácico, em Boston, nos Estados Unidos,[13] desenvolveu um espirômetro com medidas precisas do tempo expiratório forçado, e mediu a CVF, VEF_1, VEF_2 e VEF_3 e demonstrou que o VEF_1 exibia a melhor correlação com a VVM (r = 0,88) (Figura 1.5).

Gaensler propôs ainda a caracterização dos distúrbios ventilatórios pelo chamado índice de velocidade aérea, a divisão da VVM%/CV%. Na obstrução ao fluxo aéreo a razão está reduzida, e na restrição, elevada.

Em 1951, Cara propôs que uma boa manobra expiratória forçada deveria ser obtida com esforço máximo por tempo adequado. Ele também insistiu para que fatores de correção para pressão barométrica e temperatura fossem aplicados.

Os espirômetros naquela época tinham uma inércia grande, e contrapesos eram necessários para reduzir a resistência durante e a expiração. De qualquer modo, a aceleração durante os primeiros milésimos de segundo era tão grande que um registro acurado desta porção do traçado com um espirômetro era incerta. Leuallen e Fowler propuseram medir o fluxo médio no meio da expiração forçada;[14] nascia assim o fluxo médio-expiratório forçado, mais tarde renomeado de $FEF_{25\%-75\%}$ (Figura 1.6).

Outras duas observações merecem ênfase. Primeiramente, Schiller and Lowell em 1954[15] observaram que na asma e no enfisema a CV lenta era maior que a forçada. Em segundo lugar, Franklin et al. em 1955[16] observaram um aparente paradoxo: em pacientes com doença pulmonar obstrutiva um esforço máximo às vezes resulta em menores fluxos expiratórios em comparação ao um esforço submáximo.

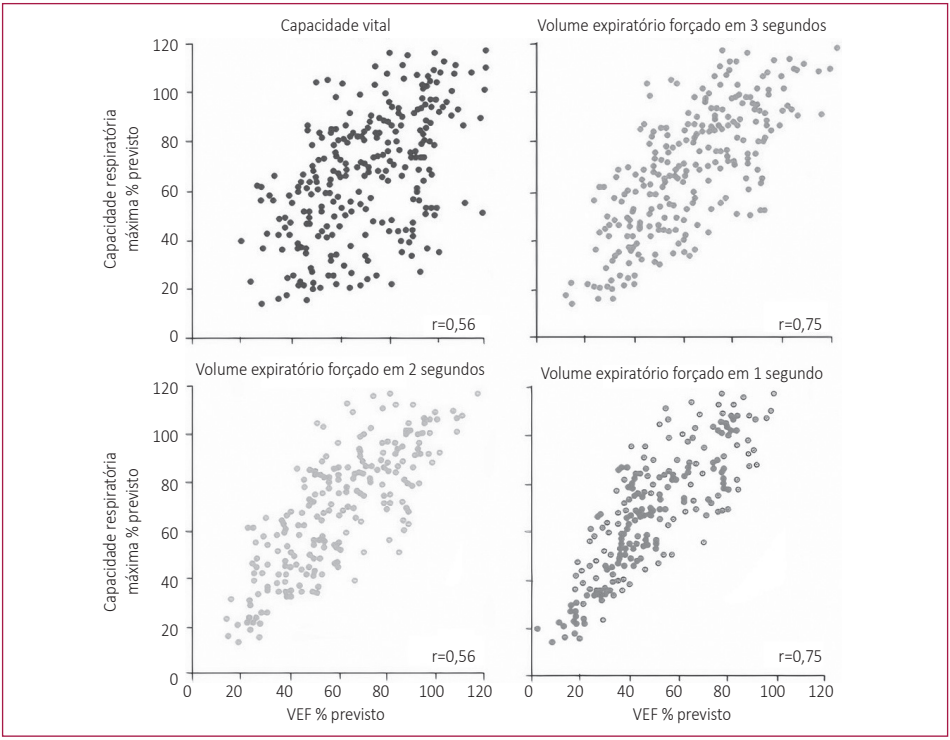


Figura 1.5. *Correlação entre a VVM e CV, e volumes expiratórios forçados no primeiro, segundo e terceiro segundos da expiração forçada (Gaensler, 1951).*
Fonte: Baseada em Gibson GJ. Breathe 2005;1:207-215.

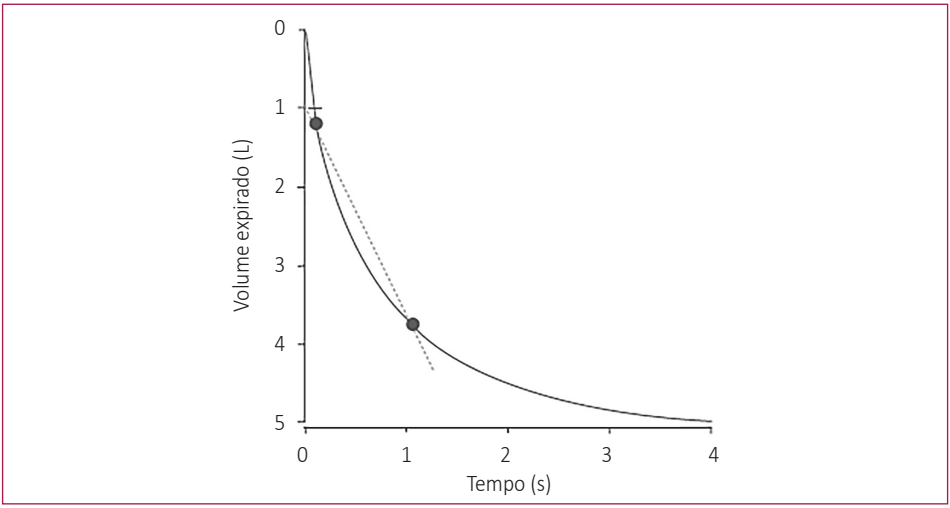


Figura 1.6. *O $FEF_{25\%-75\%}$ da CVF.*
Fonte: Modificada de Leuallen EC, Fowler WS. Maximal midexpiratory flow. Am Rev Tuberc 1955; 72: 783–800. Desenho baseado em Gibson GJ. Breathe 2005; 1:207-215.

Em 1956, a Sociedade Médica Britânica, reconhecendo a necessidade de uma terminologia padronizada na área, convocou um grupo de especialistas para um consenso. O comitê sugeriu os parâmetros VEF_1, VVM, CV e CVF, usados até hoje.

As curvas de fluxo-volume máximas foram primeiramente descritas em 1960, e deram uma elegante síntese visual tanto do fluxo expiratório máximo como do fluxo inspiratório máximo.

A espirometria é um teste importante, mas não podia ser plenamente utilizada por não ser a tecnologia suficientemente sensível para medida do fluxo instantâneo. Uma avaliação mais precisa do comportamento dinâmico dos pulmões se tornou possível após a descrição do pneumotacógrafo por Fleisch em 1925 (Figura 1.7). Alfred Fleisch, um fisiologista suíço, desenvolveu um dispositivo simples para medida dos fluxos e volumes. Ele empregou 90 tubos pequenos (2 mm de diâmetro) colocados em paralelo para garantir que o fluxo fosse laminar, de maneira que o fluxo seria proporcional à diferença de pressão em dois pontos ao longo do tubo. Medindo-se a queda de pressão pela conhecida resistência do sistema, o fluxo é obtido. Em voluntários, ele demonstrou a utilidade do equipamento mostrando os fluxos expiratórios e inspiratórios dinâmicos com integração simultânea para obtenção dos volumes.

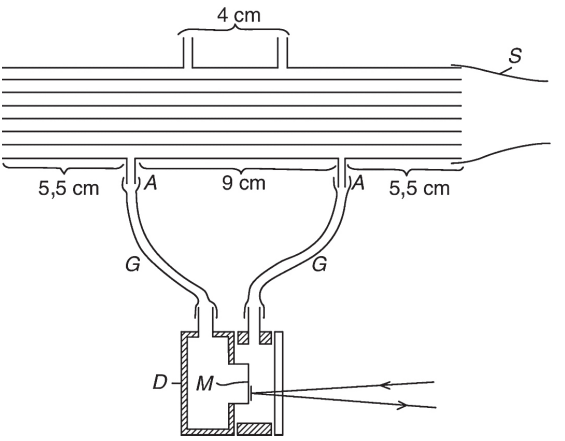


Figura 1.7. *Pneumotacógrafo original de Fleisch.*
Fonte: Reproduzida de Pleugers Arch.,209 (1925); copyright 1925 by Springer-Verlag, Berlin.

A curva fluxo-volume foi introduzida por Robert Hyatt et al. em 1958.[17] Ele observou, após os estudos de Don Fry, que os fluxos expiratórios eram dependentes muito mais dos volumes pulmonares do que da pressão transpulmonar, estabelecendo que a curva de fluxo-volume máxima seria reprodutível. Reconhecendo que a limitação do fluxo expiratório causava achatamento destas curvas, ele percebeu que o gráfico do fluxo contra o volume permitiria a identificação visual dessa anormalidade.

A inspeção das curvas de fluxo-volume permite uma caracterização instantânea do tipo de distúrbio espirométrico e mostra com precisão o esforço expiratório inicial adequado, pela observação do pico de fluxo precoce e abrupto. A curva volume-tempo, por sua vez, permite caracterizar melhor o fim da manobra forçada, ao demonstrar claramente um platô no último segundo da expiração (Figura 1.8). Ambas devem acompanhar os registros dos testes espirométricos.

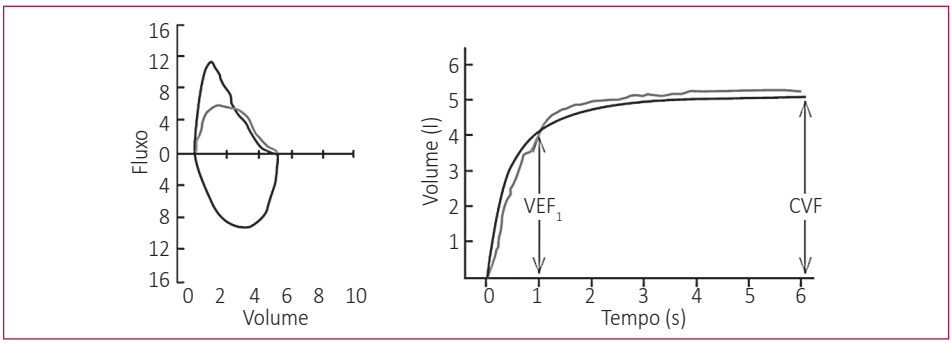


Figura 1.8. *Esforço expiratório máximo (em preto) e submáximo (em cinza) em curva fluxo-volume e na curva volume-tempo. O esforço submáximo é evidente na curva de fluxo-volume.*
Fonte: Arquivo pessoal do autor.

Na Figura 1.9, são mostrados os "*pais da espirometria*".

A disseminação do uso da espirometria e a necessidade de uma padronização dos procedimentos levou a Sociedade Americana do Tórax (ATS) a reunir um grupo de cientistas em 1977 e à publicação em 1979, após revisões, do primeiro Consenso sobre espirometria.[18] A ATS voltou a atualizar padronizações em 1987 e em 1995.[19,20] Na Europa, uma padronização

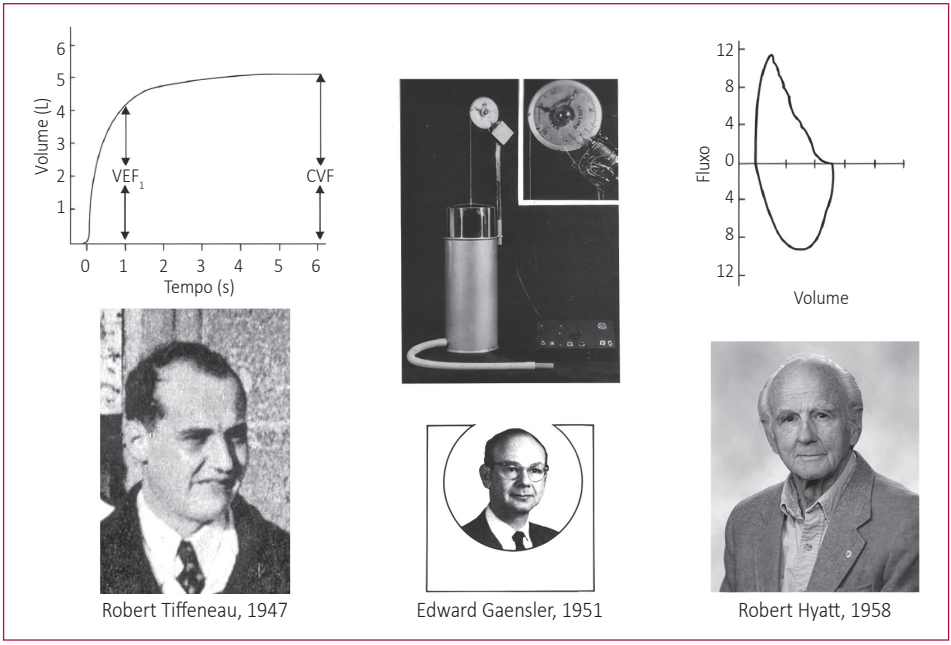


Figura 1.9. *Curvas volume-tempo e fluxo-volume e os pioneiros.*
Fonte: Compilação do autor, baseada em:
- *https://iasi.medecine.weebly.com/uploads/5/4/8/2/5482113/exploration_fonctionnelle_respiratoire.pdf.*
- *Gaensler EA. Analysis of the ventilatory defect by timed capacity measurements. Am Rev Tuberc 1951; 64:256–278.*
- *Wu TD, McCormack MC, Mitzne W. The history of Pulmonary Function Testing. Humana Press, 2018, pp 15-42.*

foi proposta em 1983 e atualizada em 1993, com apoio da Sociedade Respiratória Europeia (ERS).[21,22] Em 2005, a ATS e a ERS somaram esforços e harmonizaram as recomendações.[23] Novas recomendações pela ATS/ERS para a espirometria foram publicadas em 2019.[24]

No Brasil, consensos sobre espirometria foram publicados pela Sociedade Brasileira de Pneumologia em 1996 e em 2002.[25,26]

Volumes pulmonares

Tentativas de medida de volumes pulmonares datam do século 19, tanto por medida de diluição de gases, como por um pletismógrafo primitivo desenvolvido por Pflüger em 1882 e denominado pneumômetro, usando o princípio da Lei de Boyle-Mariotte.[27]

Coube a Robert Darling, em 1940, a estimativa dos volumes pulmonares pelo método de lavagem múltipla de nitrogênio, o qual não difere grandemente do que é atualmente realizado, exceto pelos cálculos atualmente computadorizados.[28]

Diversos gases não difusíveis foram tentados como marcadores para medida da capacidade residual funcional em circuito fechado, por diluição, com diversas dificuldades. Em 1941, George Meneely propôs o uso de hélio para esta medida em circuito fechado.[29] Um absorvente de CO_2 e a adição periódica de O_2 ao sistema para equilibrar o consumo de O_2 foram integrados ao equipamento. O teste descrito é semelhante ao utilizado até hoje.

Em 1956, Arthur Dubois foi convidado pelo famoso laboratório de função pulmonar dirigido por Julius Comroe, na universidade da Pensilvânia, para colocar em funcionamento o pletismógrafo corporal, que estava esquecido por incapacidade de se resolver problemas para seu funcionamento. Dubois resolveu os dilemas em uma semana.

O pletismógrafo mede as variações de volume do corpo todo e é essencialmente uma caixa rígida na qual o paciente senta enquanto pequenas variações de pressão na cabine podem ser medidas, à medida que o indivíduo realiza manobras respiratórias. O princípio básico é a Lei de Boyle, isto é, a pressão e o volume do gás são inversamente relacionados em temperatura constante. Em resumo, para medir o volume pulmonar, o paciente realiza um esforço inspiratório contra a via aérea fechada, e o discreto aumento resultante do volume pulmonar reduz o volume livre de ar na cabine aumentando assim sua pressão. Ao mesmo tempo, o aumento de volume do pulmão resulta em uma redução da pressão na via aérea; das mudanças das duas pressões e do volume na caixa, o volume do pulmão pode ser derivado. O cálculo é simplificado pela visualização das duas pressões nos eixos x e y de um osciloscópio[30] (Figura 1.10).

A resistência das vias aéreas é medida de maneira similar. O paciente é convidado a realizar manobras respiratórias rápidas e superficiais e, durante a inspiração, à medida que o gás alveolar se expande, a pressão da caixa sobe discretamente. Isso permite o cálculo da pressão alveolar. A diferença entre a pressão alveolar e a pressão medida na boca dividida pelo fluxo é igual à resistência das vias aéreas.[31,32]

Quais eram as dificuldades técnicas a serem resolvidas? Quando um indivíduo respira dentro de uma câmara fechada, a pressão da câmara é alterada por três fatores: o aumento da temperatura como resultado do calor corporal, a mudança no número das moléculas de gás à medida que o O_2 é consumido e o CO_2 eliminado, e quaisquer mudanças do volume de uma parte do gás. Essa última é a única variável de interesse, o resto sendo ruído. A contribuição de Dubois foi mostrar que a razão entre o sinal e o ruído poderia ser grandemente melhorado pelo simples expediente de fazer com que o indivíduo respirasse rápida e superficialmente, tornando as condições do gás inspirado e expirado semelhantes, e mantendo a glote aberta.

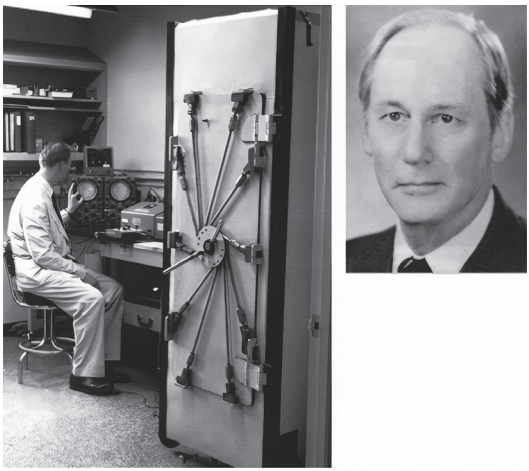


Figura 1.10. *Arthur Dubois e o pletismógrafo.*
Fonte: Reproduzida de J Clin Invest. https://doi.org/10.1172/JCI22992.

Difusão do monóxido de carbono

Sem dúvida, a figura central na medida da capacidade de difusão pulmonar foi Marie Krogh (Figura 1.11). Ela trabalhava em Copenhague, no laboratório do famoso fisiologista Christian Bohr. No início do século vinte, Bohr e Haldane acreditavam que os pulmões poderiam secretar oxigênio. Marie Krogh e seu esposo, August Krogh, mostraram em 1909, por meio de experimentos com o CO, que o processo de transferência do gás alveolar para o sangue poderia ser inteiramente explicado por simples difusão das moléculas. Marie Krogh, após testes em diversos indivíduos, publicou seu histórico artigo em 1915.[33]



Figura 1.11. *Marie Krogh 1904.*
Fonte: Reproduzida de https://perfusiontheory.com/oxygen-pressure-field-theory/session-1-understanding-the-oxygen-pressure-field-using-the-krogh-cylinder-model/3/.

Uma das conclusões do estudo foi que a "*difusão se mostrou suficiente para explicar a troca gasosa entre o ar alveolar e o sangue em todos os casos que foram investigados em suficiente detalhe, ambos em baixa pressão de oxigênio e durante o trabalho muscular mais pesado*".

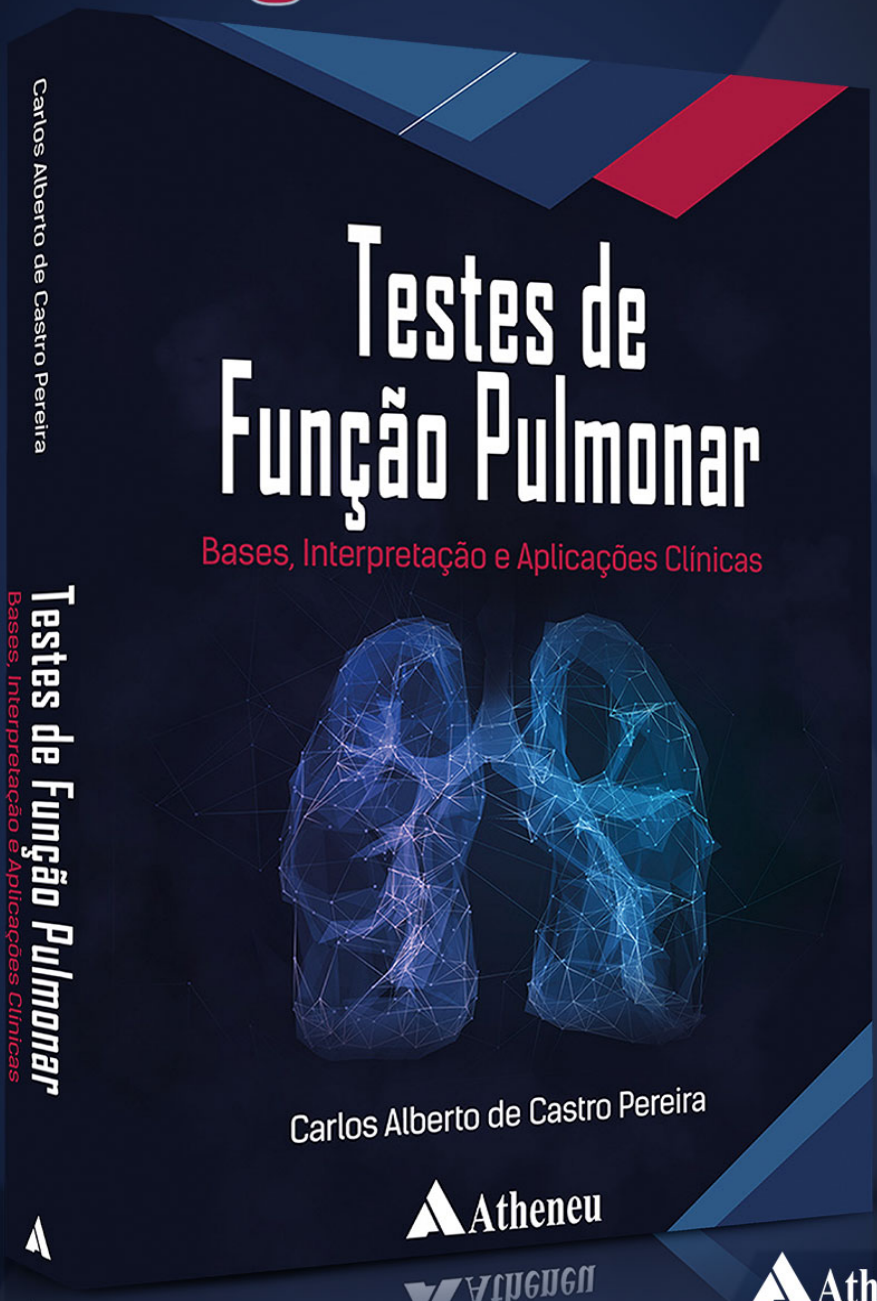
Nos anos 1950, Robert Forster e Colin Ogilvie, trabalhando no laboratório de Julius Comroe, padronizaram o método de medida da DCO para uso clínico, introduzindo um gás traçador na mistura para medir a diluição do CO, derivando valores de referência e demonstrando sua utilidade em diversas condições.[34,35] Desde 1987, tanto a ATS quanto a ERS publicaram diretrizes para a medida da difusão do CO, sendo a última em 2017.[36-40]

Referências bibliográficas

1. Hutchinson J. On the capacity of the lungs and on the respiratory functions, with a view to establishing precise and easy method of detecting disease by the spirometer. Med Chir Trans 1846; 29: 137–252.
2. Kannel WB, Lew EA, Hubert HB, et al. The value of measuring vital capacity for prognostic purposes. Trans Am Life Ins Med Dir of Am 1980; 64: 66.
3. Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Spirometric findings and mortality in never-smokers. J Clin Epidemiol. 1990; 43:867-873.
4. Mannino DM, Holguin F, Pavlin BI, et al. Risk factors for prevalence of and mortality related to restriction. Int J Tuberc Lung Dis 2005; 9:613-21.
5. Beaty TH, Newill CA, Cohen BH, Tockman MS, Bryant SH, Spurgeon HA. Effects of pulmonary function on mortality. J Chronic Dis. 1985;38:703-10.
6. Hermannsen J. Untersuchungen uber die maximale Ventilations grosse (Atemgrenzwert). Z Ges Exp Med 1933;90: 130.
7. Hyatt, RF: Dynamic lung volumes in Handbookof Physiology. Washington DC, American Physiological Society, 1965, pp 1381-1395.
8. Tiffeneau R, Pinelli A. Air circulant et air captif dans l'exploration de la fonction ventilatrice pulmonaire. Paris Med 1947; 133: 624–628.
9. Tiffeneau R, Bousser J, Drutel P. Capacité vitale et c capacité pulmonaire utilisable à l'effort. Critères statique et dynamique de la ventilation pulmonaire. Paris Méd 1949;39: 543–547.
10. Brille D, Cara M. Evolution de la terminologie utilisée em physiopathologie respiratoire. Poumon Coeur 1955; 11: 835–842.
11. Gandevia P, Hugh Jones P. Terminology for measurements of ventilatory capacity. A report to the Thoracic Society. Thorax 1957; 12: 290–293.
12. Baldwin ED, Cournand A, Richards DW Jr. Pulmonary insufficiency; physiological classification, clinical methods of analysis, standard values in normal subjects. Medicine (Baltimore). 1948; 27:243-78.
13. Gaensler EA. Analysis of the ventilatory defect by timed capacity measurements. Am Rev Tuberc 1951; 64:256–278.
14. Leuallen EC, Fowler WS. Maximal midexpiratory flow. Am Rev Tuberc 1955; 72: 783–800.
15. Schiller IW, Lowell FC. Pulmonary function in bronchial asthma. J Allergy 1954; 25: 364–378.
16. Franklin W, Michelson AL, Lowell FC, Schiller IW. Clinical value of a tracing of forced expiration. I. Pulmonary disease. N Engl J Med 1955; 253: 798–808.
17. Hyatt, R. E., Schilder, D. P., and Fry, D. L.: Relationship between maximum expiratory flow and degree of lung inflation, J. Appl. Physiol., 1958,13:331-336.
18. ATS Statement. Snowbird workshop on standardization of spirometry. Am Rev Respir Dis. 1979; 119:831-838.
19. Standardization of spirometry -1987 update. Statement of the American Thoracic Society. Am Rev Respir Dis. 1987; 136:1285-1298.
20. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 152:1107-1136.

21. Quanjer PH. Standardized lung function testing: report working party standardization of lung function tests. Bull Eur Physiopathol Respir 1983;19(Suppl 5):1–95.
22. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Eur Respir J 1993; 6(Suppl 16):5–40.
23. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005; 26:319-338.
24. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. Am J Respir Crit Care Med. 2019; 200:e70-e88.
25. Pereira CAC, Lemle A, Algranti E, Jansen JM, Valença LM, Nery LE, et al. Consenso sobre espirometria. J Pneumol 1996; 22, 34p.
26. Pereira CAC. Espirometria. J. Pneumol. 2002;28(supl.3):1-82.
27. Pflüger, E. Das pneumonometer. Pflügers Arch. Gesamte Physiol. Menschen Tiere. 1882; 29:244–246.
28. Darling, R. C., Cournand, A., and Richards, D. W., Jr., Studies on the intrapulmonary mixture of gases. III. An open circuit method for measuring residual air. J. Clin. Invest. 1940; 19: 609-618.
29. Meneely GR, Kaltreider NL. The volume of the lung determined by helium dilution. Description of the method and comparison in with other procedures. J Clin Invest 1949; 28:129-139
30. DuBois, A.B., Botelho, S.Y., Bedell, G.N., Marshall, R., and Comroe J.H, Jr. A rapid plethysmographic method for measuring thoracic gas volume: a comparison with a nitrogen washout method for measuring functional residual capacity in normal subjects. J. Clin. Invest. 1956; 35:322–326
31. DuBois, A.B., Botelho, S.Y., and Comroe, J.H., Jr. A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph; values in normal subjects and in patients with respiratory disease. J. Clin. Invest. 1956; 35:327–335
32. DuBois, A.B. 2000. Airway resistance. Am. J. Resp. Crit. Care Med. 162:345–346.
33. Krogh M. The diffusion of gases through the lungs of man. J Physiol (Lond) 1915; 49:271-300.
34. Forster RE, Fowler WS, Bates DV, Van Lingen B. The absorption of carbon monoxide by the lungs during breathholding. J Clin Invest 1954; 33:1135-45.
35. Ogilvie CM, Forstet RE, Blakemore WS, Morton JW. A standardized breathholding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. J Clin Invest 1957; 36:1-17.
36. Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique. Statement of the American Thoracic Society. Am Rev Respir Dis. 1987; 136:1299-1307.
37. Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault JC. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J 1993; 6: Suppl. 16, 41–52.
38. American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique: 1995 update. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 2185–2198.
39. MacIntyre N, Crapo R, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. Eur Respir J 2005; 26: 720–735.
40. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. Eur Respir J. 2017; 49:1600016.

LANÇAMENTO



Atheneu