

Artigo de Revisão de Literatura

A importância do estudo da disfunção das vias aéreas periféricas em doentes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)

The importance of peripheral airway dysfunction study in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

Maria Duarte ¹, Sofia Mendes ¹, Raquel Barros ^{1,2*}

¹ Escola Superior de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa, Área de Ensino de Cardiopneumologia, 1350-125, Lisboa, mariaduarte4886@esscvp.eu, sofiamendes4461@esscvp.eu

² Unidade de Fisiopatologia Respiratória – CHULN, EPE, Hospital Pulido Valente, 1769-001 Lisboa, rbarros@esscvp.eu

Na DPOC ocorrem modificações inflamatórias e estruturais que afetam as vias aéreas periféricas, promovendo um comprometimento da permeabilidade das mesmas, contribuindo para o desenvolvimento de limitação do débito aéreo. O objetivo desta revisão de literatura foi caracterizar a importância do estudo da disfunção das vias aéreas periféricas em doentes com DPOC.

Ao longo da árvore traqueobrônquica o diâmetro interno das vias aéreas e a cartilagem vão diminuindo consideravelmente, facilitando o surgimento de disfunção neste local. Podem surgir modificações fisiopatológicas nesta região não detetáveis através das técnicas/parâmetros funcionais respiratórios habitualmente valorizados na DPOC. A determinação de disfunção das vias aéreas periféricas é considerada um desafio já que existem fatores limitantes relativos à acessibilidade, calibre e localização das mesmas. Existem técnicas que permitem aceder à função das vias aéreas distais, porém os parâmetros que denunciam a presença de disfunção não são muitas vezes valorizados neste contexto. Para a avaliação das vias aéreas periféricas, além do conhecimento de quais os parâmetros que permitem aceder a esta região do pulmão é fundamental a definição dos critérios que possibilitem identificar uma possível disfunção das mesmas, tais como: $FEF_{25-75\%} < 65\%$ ou $FEF_{25-75\%} < 60\%$, $FEF_{50\%} < 50\%$ da FVC, $RV > 100\%$, $RV/TLC > 35\%$ ou $RV/TLC > 40\%$, $Raw > 0,380$ KPa/l/s e $R5-R20 \geq 0,075$ KPa/L/s.

Na DPOC a identificação de disfunção das vias aéreas periféricas é fundamental para uma intervenção precoce na doença e para tal a valorização de parâmetros funcionais respiratórios não usualmente considerados neste contexto representam uma mais-valia.

In COPD there are inflammatory and structural changes that affect the peripheral airways promoting a compromise of their permeability, which contributes to airway limitation. The aim of this literature review was to characterize the importance of studying peripheral airway dysfunction in COPD patients.

Throughout the tracheobronchial tree, the internal diameter of the airways and cartilage is considerably reduced, facilitating the onset of dysfunction in this region. Undetectable pathophysiological changes in this location may arise through respiratory techniques/functional parameters commonly valued in COPD. Determining peripheral airway dysfunction is considered a challenge due to its accessibility, size and position. There are techniques that allow the access to distal airway function, but the parameters that report the presence of dysfunction are not valued in this context. For the evaluation of peripheral airways, in addition to the knowledge of parameters that allow access to this region of the lung, it is essential to define the criteria that make possible the identification of a possible dysfunction, such as: $FEF_{25-75\%} < 65\%$ or $FEF_{25-75\%} < 60\%$, $FEF_{50\%} < 50\%$ of FVC, $RV > 100\%$, $RV/TLC > 35\%$ or $RV/TLC \geq 40\%$, $R_{aw} > 0.380$ KPa/l/s and $R5-R20 \geq 0.075$ KPa/L/s.

In COPD, the detection of peripheral airways dysfunction is essential for early intervention in the disease and for that the valuation of lung functional parameters not usually considered represents an added value in this context.

PALAVRAS-CHAVE: DPOC; disfunção das vias aéreas periféricas; provas funcionais respiratórias.

KEY WORDS: COPD; peripheral airway; lung function tests.

Submetido em 23.01.2020; Aceite em 17.02.2020; Publicado em 30.04.2020.

* **Correspondência:** Raquel Barros.

Morada: Av. de Ceuta, Ed Urbiceuta, 1350-125, Lisboa. **Email:** rbarros@esscvp.eu

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) é definida pela Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) como uma doença comum, evitável e tratável, caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação do débito aéreo devido à exposição significativa das vias aéreas e/ou alveolares a partículas ou gases nocivos¹. Na DPOC ocorrem modificações inflamatórias e estruturais que afetam as vias aéreas, incluindo as de menor calibre (vias aéreas periféricas), promovendo um comprometimento da permeabilidade das mesmas o que contribui para o desenvolvimento de limitação do débito aéreo nestes indivíduos^{1,2,3}. Apesar de não ser ainda totalmente conhecido qual o papel da disfunção das vias aéreas periféricas na clínica dos indivíduos e na progressão da doença, sabe-se que existe

associação entre a disfunção das vias aéreas e a mortalidade observada em indivíduos com DPOC².

Na DPOC ocorre a migração de células inflamatórias (leucócitos e macrófagos) para o pulmão, secundária à exposição a agentes nocivos, tal como o fumo do tabaco. Estas células ao serem ativadas promovem uma reação inflamatória que tem como consequência alterações estruturais que se repercutem a nível funcional respiratório³. Subsequentemente à presença de inflamação ocorre edema, contração do músculo liso e excesso de produção de muco nas vias aéreas, fatores estes que levam à diminuição do calibre das mesmas causando limitação do débito aéreo. Co-existentemente pode ocorrer uma diminuição da retração elástica pulmonar que pode manifestar-se através da presença de *air trapping* ou hiperinsuflação pulmonar^{3,4}.

É mediante a evidência de obstrução das vias aéreas que se confirma o diagnóstico de DPOC, sendo fundamental a presença na espirometria de uma relação entre o volume expiratório máximo no 1º segundo e a capacidade vital forçada (FEV_1/FVC) inferior a 0.70 pós broncodilatador¹. Além da presença de obstrução brônquica, a investigação de Braido et al.⁵ reportou a ocorrência de comprometimento do tipo obstrutivo em 75% das vias aéreas periféricas, não sendo este evidenciado através da análise dos parâmetros comumente valorizados.

Num pulmão saudável as vias aéreas periféricas têm pouca contribuição para a resistência total da árvore traqueobrônquica, contudo estas ocupam uma grande área transversal o que implica que uma disfunção ligeira possa gerar alterações na função pulmonar⁶. Sendo estas as principais responsáveis por manter a permeabilidade das vias aéreas e a manutenção das trocas gasosas é essencial a sua avaliação detalhada em doentes com DPOC, de modo a identificar a presença de disfunção nesta região do pulmão².

Existe um grande interesse na identificação de disfunção das vias aéreas periféricas, pois esta antecede o surgimento de obstrução brônquica e enfisema, constituindo por isso uma oportunidade de identificar atempadamente esse fator de risco para a DPOC. Apesar de existirem técnicas que permitem o acesso à função das vias aéreas de menor calibre, muitas vezes este aspeto não é valorizado pelo clínico na avaliação de rotina do doente com DPOC. As razões para não se valorizarem comumente as variáveis caracterizadoras das vias aéreas distais incluem a variabilidade dos resultados, a falta de robustez dos valores de normalidade e a ausência de estudos que consubstanciem a validade destas técnicas na averiguação desta disfunção⁷.

Nesta revisão de literatura irão abordar-se a espirometria, a pletismografia corporal total e a oscilometria de impulso como técnicas para a avaliação da presença de disfunção das vias aéreas periféricas em doentes com DPOC. Foi objetivo desta revisão de literatura caracterizar a importância do

estudo da disfunção das vias aéreas periféricas em doentes com DPOC.

METODOLOGIA

Para a presente revisão de literatura foi realizada uma pesquisa nas bases de dados MEDLINE, Pubmed, Latindex e DOAJ. Foram também incluídos documentos de outras origens com reconhecido interesse para o tema em estudo. Foram utilizadas como palavras-chave (individuais ou conjugadas com recurso a operadores booleanos – AND, OR, NOT): DPOC; disfunção das vias aéreas periféricas; espirometria; pletismografia corporal total; oscilometria de impulso e seus equivalentes em inglês e espanhol.

Não foi estabelecido nenhum limite temporal para a inclusão de artigos, optando-se por utilizar todos os disponíveis de forma livre na internet e que contivessem um conteúdo relevante. Foram considerados artigos originais de investigação, artigos de revisão de literatura ou outros documentos com informação valorizável. Foram recuperados 197 artigos, dos quais 52 foram excluídos por não estarem diretamente relacionados com o tema, 18 por se encontrarem repetidos, 15 por não apresentarem de forma satisfatória a metodologia utilizada, 47 por só estar disponível o resumo/abstract e 32 por estarem escritos em outros idiomas que não o português, inglês ou espanhol. Apenas foram considerados estudos realizados em humanos.

Foram considerados para a presente revisão de literatura 32 artigos.

DISFUNÇÃO DAS VIAS AÉREAS PERIFÉRICAS NA DPOC

As vias aéreas periféricas possuem um diâmetro interno inferior a 2 mm, são desprovidas de cartilagem e têm como funções a condução do ar e a promoção das trocas gasosas⁸. Anatomicamente, segundo Virchow⁹, as vias aéreas periféricas

encontram-se localizadas a partir da 8ª geração e contribuem para 98.8% do volume total do pulmão. À medida que progredimos para a periferia da árvore traqueobrônquica, o diâmetro interno das vias aéreas vai diminuindo consideravelmente, bem como a presença de cartilagem, sendo este facto facilitador do surgimento de obstrução neste local. As vias aéreas periféricas constituem a chamada “*quiet zone*”, porque podem surgir modificações patológicas nesta região sem que sejam detetáveis através das técnicas/parâmetros funcionais respiratórios habitualmente valorizados no contexto da DPOC^{10,11}.

Em indivíduos saudáveis as vias aéreas periféricas representam menos de 10% da resistência total da árvore traqueobrônquica, porém em indivíduos com DPOC estas representam o maior determinante de obstrução¹⁰. Hogg et al.¹² incluíram na sua investigação 159 sujeitos com DPOC e foram estudadas as vias aéreas periféricas e a sua relação com a gravidade da doença de acordo com os estadios GOLD. Os resultados demonstraram que a progressão da doença está associada a um menor calibre das vias aéreas periféricas em resposta ao processo inflamatório existente na parede das mesmas. McDonough et al.¹³ estudaram 78 doentes em diferentes estadios de DPOC, tendo verificado que o número de vias aéreas periféricas disfuncionais aumentava progressivamente com o aumento do estadio da doença. Estes resultados revelaram que a diminuição do calibre das vias aéreas periféricas antes do início da destruição enfisematosa pode explicar o aumento da resistência periférica das vias aéreas constatada na DPOC.

Na ausência de patologia, à medida que avançamos na árvore traqueobrônquica, a velocidade dos gases diminui, o que origina um fluxo laminar independente da densidade do gás nas vias aéreas periféricas. Na DPOC, com a progressão da doença há um aumento significativo da resistência das vias aéreas periféricas que é independente do volume pulmonar, o que conduz à obtenção de uma ventilação equitativa para as unidades pulmonares disponíveis, mantendo uma baixa resistência ao fluxo de ar e um trabalho ventilatório mínimo¹⁴. As vias aéreas periféricas podem estar mais suscetíveis a mecanismos

fisiopatológicos devido ao seu reduzido calibre, contudo a avaliação técnica para a determinação da disfunção das mesmas é ainda considerada um desafio, uma vez que existem fatores limitantes relativos à sua acessibilidade, calibre e localização. O desenvolvimento de técnicas para a avaliação das vias aéreas distais é crucial, uma vez que permitem compreender os processos inflamatórios inerentes à DPOC e os mecanismos de *remodeling* das vias aéreas periféricas, fornecendo informação adicional sobre o grau de gravidade, heterogeneidade da doença e presença de hiperinsuflação pulmonar^{10,14}. Braido et al.⁵ desenvolveram uma investigação em que incluíram doentes com asma ou DPOC, e sugerem que na suspeita da presença destas doenças obstrutivas deve empreender-se um estudo pormenorizado das vias aéreas periféricas de modo a propiciar um diagnóstico atempado e um início terapêutico precoce.

PROVAS FUNCIONAIS RESPIRATÓRIAS E AVALIAÇÃO DA DISFUNÇÃO DAS VIAS AÉREAS PERIFÉRICAS NA DPOC

A espirometria é uma técnica de relativa fácil execução em que se obtêm resultados reprodutíveis e fiáveis. Tal como referido anteriormente, este exame deve fazer parte integrante da avaliação de doentes com DPOC uma vez que é fundamental para o seu diagnóstico e *follow up*¹⁵. A alteração funcional respiratória mais frequentemente verificada nesta patologia é a obstrução brônquica. Numa fase inicial, a diminuição do calibre das vias aéreas localiza-se sobretudo a nível periférico impossibilitando a sua deteção através da espirometria, ou seja, indivíduos em estadios iniciais da doença podem apresentar uma espirometria sem alterações, fomentando uma subvalorização das consequências fisiopatológicas promovidas pela DPOC¹⁶.

A interpretação da espirometria não se deve limitar à relação FEV₁/FVC e FEV₁%. É imprescindível expandir a avaliação funcional respiratória na DPOC recorrendo a outros parâmetros provindos desta técnica. Destacam-se os débitos expiratórios máximos a diferentes níveis da capacidade vital (FEF_{25%}, FEF_{50%},

FEF_{75%} e FEF_{25%-75%}), sendo que estas variáveis diminuem significativamente com a progressão da doença devido à instituição de disfunção das vias aéreas periféricas^{15,16}. McFadden e Linden¹⁷ avaliaram 53 sujeitos com hábitos tabágicos acentuados que apresentavam sintomatologia respiratória, nomeadamente sibilos, tosse e expetoração. As provas funcionais respiratórias (PFR) apenas revelaram diminuição do FEF_{25-75%} mantendo-se os restantes parâmetros funcionais dentro da normalidade. Os autores interpretaram que a redução desta variável representa uma obstrução significativa das vias aéreas periféricas, o que traduz a manifestação precoce de bronquite crónica.

A pletismografia corporal total é uma técnica que permite avaliar a resistência da árvore traqueobrônquica através da variável *Raw*. A maior parte da resistência reside nas vias aéreas de maior calibre, acima da 4ª geração incluindo a orofaringe^{7,18}. Segundo Hogg et al.¹⁹ em indivíduos saudáveis as vias aéreas periféricas contribuem com aproximadamente 20% da resistência total. Porém os estudos de Hoppin et al.²⁰ e Fullton et al.²¹ estimam que a sua contribuição seja de aproximadamente 40%, não sendo por isso um aspeto preferencial para a deteção de disfunção das vias aéreas periféricas. Em indivíduos com DPOC a componente de obstrução periférica pode aumentar significativamente e a *Raw* permanecer dentro da normalidade devido à compensação resultante da hiperinsuflação pulmonar^{15,16}. McFadden e Linden¹⁷ no estudo previamente reportado constataram que apesar de se ter observado a presença de disfunção das vias aéreas distais, através do parâmetro FEF_{25-75%}, a *Raw* permaneceu inalterada. Porém, existem situações particulares em que a *Raw* pode ser valorizada uma vez que, Stockley et al.⁷, através de um estudo retrospectivo no qual foram incluídos 69 indivíduos sem obstrução brônquica e 185 com obstrução brônquica de ligeira a grave, constataram que a *Raw* não sofre um aumento significativo em estadios ligeiros da DPOC comparativamente a sujeitos sem obstrução brônquica. Todavia, a *Raw* adquire significância aquando da comparação do grupo de indivíduos sem obstrução brônquica com os grupos em estadios de moderado a grave da DPOC o que

significa que esta variável deve ser considerada como útil no reconhecimento de disfunção das vias aéreas periféricas em doentes em estadios avançados da doença.

O processo inflamatório característico da DPOC tem como consequência o comprometimento das vias aéreas periféricas, no entanto é diminuta a informação oferecida pela espirometria relativamente a este aspeto. O aumento do volume residual (RV) e do volume de gás intratorácico (ITGV), medidos por pletismografia corporal total, correlacionam-se com o grau de envolvimento das vias aéreas de menor calibre^{7,16}. O aumento do RV deve-se ao encerramento precoce das vias aéreas e à presença de volumes pulmonares elevados, já o aumento do ITGV resulta da perda de retração elástica pulmonar e de uma inspiração precoce associada à limitação expiratória característica da DPOC¹⁵.

A investigação de Mahut et al.²² também explorou a pertinência dos parâmetros pletismográficos para a avaliação das vias aéreas periféricas. Na sua amostra incluiu 108 sujeitos com DPOC que realizaram espirometria e pletismografia corporal total. Os resultados obtidos revelaram que a *Rawtot* e a *Raweff* devem ser valorizadas para a avaliação das vias aéreas periféricas, pois estão correlacionadas com os parâmetros RV ($r=0,75$; $p<0,0001$) e RV/TLC ($r=-0,62$; $p<0,0001$) que são mais frequentemente utilizados para este tipo de caracterização.

A oscilometria de impulso (IOS) é uma técnica que permite a medição da resistência e da reactância das vias aéreas. Permite uma medição detalhada da resistência em diversas zonas da árvore traqueobrônquica, tendo por base o uso de um gerador externo de impulsos que se sobrepõe à ventilação espontânea do indivíduo, possibilitando avaliar as respetivas variações de pressão e débito de resposta a estes impulsos. Os impulsos são emitidos numa frequência entre 5 e 35Hz, e permitem uma medição da resistência total das vias aéreas (resistência a 5Hz - R5), da resistência das vias aéreas proximais (resistência a 20Hz - R20) e da resistência das vias aéreas periféricas (R5-R20)^{23,24}. A IOS também permite avaliar as forças viscoelásticas e

inertes do pulmão e da parede torácica, denominada de reactância e comumente quantificada a 5 Hz (X5). A técnica reflete alterações existentes na periferia do pulmão, o incremento da negatividade do parâmetro é compatível com a existência de alteração ventilatória do tipo obstrutivo. Outra das variáveis obtidas pela técnica é a frequência de ressonância (fres) que consiste no valor de frequência em que a reactância tem o valor zero²⁵ e segundo o estudo de Moreira²⁵ esta aumenta com incremento da gravidade da obstrução das vias aéreas. A IOS ao permitir aceder à resistência e à reactância respiratórias fornece informações complementares àquelas que são usualmente fornecidas por outras técnicas funcionais respiratórias, sobretudo no respeitante à zona mais periférica do pulmão^{22,26}. Apesar da espirometria e pletismografia corporal total poderem refletir as alterações fisiopatológicas características da DPOC, nomeadamente a disfunção das vias aéreas periféricas e obstrução brônquica, estas podem não ser sensíveis a determinadas particularidades da doença²⁴.

O estudo de Wei et al.²⁴ investigou um total de 215 indivíduos com DPOC (distribuídos pelos quatro estadios GOLD) e teve como objetivo analisar a associação entre os parâmetros obtidos pela IOS e os obtidos por espirometria e pletismografia corporal total. Os resultados demonstraram a presença de correlação estatisticamente significativa de R5-R20, R5, fres, X5 com FEF_{25%-75%} ($r=-0,439$, $r=-0,323$, $r=-0,510$, $r=0,569$; $p<0,01$) e RV/TLC ($r=0,346$, $r=0,217$, $r=0,350$, $r=-0,436$; $p<0,01$). Os autores referem que os parâmetros oscilométricos ao estarem correlacionados com as variáveis caracterizadoras das vias aéreas periféricas (obtidas pelas duas outras técnicas) devem ser valorizados em doentes com DPOC, pois refletem as alterações fisiopatológicas da doença especialmente as que afetam as vias aéreas de menor calibre.

Resultados semelhantes foram apresentados por Mousa et al.²³ num estudo que incluiu 25 indivíduos com DPOC. Observou-se a existência de correlação estatisticamente significativa do R5 e X5 com FEF_{75%-85%} ($r=-0,589$; $p=0,002$; $r=0,615$; $p=0,001$) e com FEF_{75%} ($r=-0,658$; $p<0,001$; $r=0,705$; $p<0,001$). Não foi

determinada correlação entre o R20 e os FEF's, o que significa que o parâmetro R5, ao estar correlacionado com os parâmetros espirométricos que refletem as vias aéreas distais, fornece de forma indireta informação sobre esta região do pulmão. Os autores estipularam a espirometria como técnica base para a determinação da presença de obstrução das vias aéreas periféricas e procederam ao cálculo da sensibilidade e especificidade da IOS (83.3% e 100%) para a deteção deste tipo de alteração ventilatória. A existência de correlações e a elevada sensibilidade e especificidade da IOS, garantem que esta técnica permite detetar a presença de disfunção das vias aéreas distais. Tem como mais-valia não carecer de manobras forçadas e desta forma poder ser realizada por indivíduos com limitações de colaboração na espirometria que de outra forma veriam dificultado o estudo das vias aéreas de menor calibre.

A investigação de Shintarou et al.²⁶ demonstrou a importância da IOS na determinação da existência de disfunção das vias aéreas periféricas tendo incluído 95 doentes com DPOC e 29 indivíduos saudáveis nunca fumadores (grupo de controlo) que realizaram esta técnica. Os resultados revelaram a ocorrência de valores estatisticamente superiores ($p<0,01$) de R5, R5-R20 e fres no grupo com DPOC ($0,40\pm0,02$; $0,15\pm0,01$ KPa/L/s e $25,5\pm0,9$ HZ) comparativamente ao grupo de controlo ($0,27\pm0,02$; $0,02\pm0,01$ KPa/L/s e $15,7\pm1,2$ HZ) e valores de X5 estatisticamente inferiores ($p<0,01$) no grupo da DPOC ($-0,22\pm0,02$ KPa/L/s) relativamente ao grupo de controlo ($-0,10\pm0,01$ KPa/L/s). Não se verificaram diferenças com significado estatístico relativamente ao R20. As variáveis obtidas por IOS detetaram a presença de disfunção das vias aéreas distais, quer pelo aumento de R5-R20 e fres e redução de X5, quer pelo aumento de R5 na ausência do aumento de R20, o que significa que o aumento da resistência total não se deveu ao incremento da resistência das vias aéreas centrais mas sim devido ao aumento da resistência das vias aéreas periféricas.

Para a avaliação das vias aéreas periféricas, além do conhecimento de quais os parâmetros que permitem aceder a esta região do pulmão é fundamental a definição dos critérios que possibilitam identificar

uma possível disfunção das mesmas. Para tal existem critérios que incluem parâmetros espirométricos, pletismográficos e oscilométricos e cuja presença é indicadora de disfunção das vias aéreas distais. De acordo com Malerba et al.²⁷ esta condição verifica-se se $FEF_{25-75\%} < 65\%$ do previsto, para Loachimescu e Stoller²⁸ se FVC normal, relação FEV_1/FVC normal e diminuição do $FEF_{50\%} < 50\%$ da FVC, para Usmani et al.²⁹ se $FEF_{25-75\%} < 60\%$, $RV > 100\%$ ou $RV/TLC > 35\%$ do previsto, para Pornsuriyasak et al.³⁰ se $RV/TLC \geq 40\%$, para Topalovic et al.³¹ se $Raw > 0,380$ KPa/L/s e para Pisi et al.³² se valores de $R5-R20 \geq 0,075$ KPa/L/s.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presença de disfunção das vias aéreas periféricas na DPOC surge em estadios iniciais da doença e agrava com a sua evolução. As PFR fazem parte do diagnóstico e monitorização da DPOC e são realizadas frequentemente de modo a auxiliar no controlo da patologia. Muitas vezes apenas é realizada a espirometria para esta função, contudo a realização de PFR mais completas que incluam a pletismografia corporal total e a oscilometria de impulso, além de outras informações, permitem detetar a existência de disfunção das vias aéreas distais. Este aspeto é por vezes não valorizado pelo clínico, porém uma mudança de paradigma pode contribuir para uma melhor caracterização desta patologia e promover uma intervenção precoce em estadios iniciais da doença.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket guide to COPD diagnosis, management and prevention: A guide for health care professionals – 2019 Report [online]. c2019 [citado a 2019 Mar]. Disponível em: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-POCKET-GUIDE-FINAL_WMS.pdf
2. Pisi R, Aiello M, Zanini A et al. Small airway dysfunction and flow and volume bronchodilator responsiveness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Dovepress. 2015; 10:1191-1197.
3. Dourado V, Tanni S, Vale S, Faganello M, Sanchez F, Godoy I. Manifestações sistêmicas na doença pulmonar obstrutiva crônica. J Bras. Pneumol. 2006; 32:161-171.
4. American Thoracic Society (ATS). Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [Online]. c2013 [citado a 2018 Mar 01]. Disponível em: <https://www.thoracic.org/patients/patientresources/resources/copd-intro.pdf>
5. Braido F, Scichilone N, Lavorini F et al. Manifesto on small airway involvement and management in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: an Interasma (Global Asthma Association – GAA) and World Allergy Organization (WAO) document endorsed by Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) and Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN). World Allergy Organ J. 2016; 9:37.
6. Stockley J, Cooper B, Stockley R, Sapey E. Small airways disease: time for revisit?. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017; 12:2343-2353.
7. Stockley J, Smith L, Cooper B, Stockley R, Saper E. Specific airway resistance as a marker of early disease in alpha-1 antitrypsin deficiency. Eur Respir J. 2015; 46:960.
8. Kirby M, Yin Y, Tschirren J et al. A novel method of estimating small airway disease using inspiratory-to-expiratory computed tomography. Respiration. 2017; 94:336-345.
9. Virchow J. Asthma – a small airway disease: concepts and evidence. Pneumologie. 2009; 63:96-101.
10. Bonini M, Usmani O. The role of the small airways in the pathophysiology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Ther Adv Respir Dis. 2015; 9:281-293.
11. Hogg J, Paré P, Hackett T. The contribution of small airway obstruction to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Physiol Rev. 2017; 97:529-552.
12. Hogg J, Chu F, Utokaparch S et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004; 278:2645-2653.
13. McDonough J, Yuan R, Suzuki M et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. N Eng J Med. 2011; 365:1567-1575.
14. McNulty W, Usmani O. Techniques of assessing small airways dysfunction. Eur Respir J. 2014; 1:25898.
15. Lopes A, Jansen J. Provas Funcionais e DPOC-o que se pode fazer e o que se faz na prática clínica. Pulmão RJ. 2009; 1:45-51.
16. Couto A, Ferreira J. Estudo funcional respiratório: Bases fisiológicas e aplicação na prática clínica. Lisboa: Lidel- Edições Técnicas, 2004.

17. McFadden E, Linden D. A reduction in maximum mid-expiratory flow rate: a spirographic manifestation of small airway disease. *Am J Med.* 1972; 6:725-737.
18. Alberto CPereira C, Moreira M. Pletismografia- resistência das vias aéreas. *J Pneumol.* 2002; 28:139-148.
19. Hogg J, Macklem P, Trulbeck W. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med.* 1968; 278:1855-1860.
20. Hoppin F, Green M, Morgan M. Relationship of central and peripheral airway resistance to lung volume in dogs. *J Appl Physiol.* 1991; 17:59-68.
21. Fullton J, Hayes D, Pimmel R. Pulmonary impedance in dogs measure by forced random noise with a retrograde cateter. *J Appl Physiol.* 1982; 52:725-733.
22. Mahut B, Caumont-Prim U, Plantier G et al. Relationships between respiratory and airway resistances and activity-related dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012; 7:165-171.
23. Mousa H, Kamal E. Impulse oscillation system versus spirometry in assessment of obstructive airway diseases. *Egypt J Chest Dis Tuberc.* 2018; 67:106-112.
24. Xia W, Shi Z, Cui Y et al. Impulse oscillometry system as an alternative diagnostic method for chronic obstructive pulmonar disease. *Medicine.* 2017; 96:46.
25. Aronsson D, Hesselstrand R, Bozovic G, Wuttge D, Tufvesson E. Airway resistance and reactance are affected in systemic sclerosis. *Eur Respir J.* 2015; 2:28667.
26. Shintarou K, Fujimoto K, Komatsu Y et al. Evaluation of respiratory impedance in asthma and COPD by an impulse oscillation system. *Intern Med J.* 2009; 49:23-30.
27. Malerba M, Radaeli A, Olivini A et al. Association of FEF25-75% impairement with bronchial hyperresposiveness and airway inflammation in subjects with asthma like-symptoms. *Respiration.* 2016; 91:206-214.
28. Loachimescu O, Stoller J. Assessing small airway disease in GLI versus NHANES III based spirometry using area under the expiratory flow-volume curve. *Respir Physiol.* 2019; 6:511.
29. Usmani O, Singh D, Spinola M et al. The prevalence of small airways disease in adult asthma: A systematic literature review. *Respir Med.* 2016; 116:19-27.
30. Pornsuriyasak P, Supattra K, Rattanasiri S, Unwanatham N, Petnak T. Prevalence of small airways dysfunction in asthma with- and without-fixed airflow obstruction and chronic obstructive pulmonary disease. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2019; 6:310116-0485.
31. Topalovic M, Derom E, Osadnik CR et al. Airways resistance and specific conductance for the diagnosis of obstructive airways diseases. *Respir Res.* 2016; 16:88.
32. Pisi R, Tzani P, Aiello H et al. Small airway dysfunction by impulse oscillometry in asthmatic patients with normal forced expiratory volume in the 1st second values. *Allergy Asthma Proc.* 2013; 34:14-20.