

Artigo Original

Limitação ao fluxo aéreo em brasileiros da raça branca: VEF_1/VEF_6 vs. VEF_1/CVF *

Airflow limitation in brazilian caucasians: FEV_1/FEV_6 vs. FEV_1/FVC

André Luis Pinto Soares¹, Sílvia Carla Sousa Rodrigues², Carlos Alberto de Castro Pereira³

Resumo

Objetivo: Avaliar a utilidade da relação volume expiratório forçado no primeiro segundo/volume expiratório forçado nos primeiros seis segundos (VEF_1/VEF_6) na detecção de obstrução leve ao fluxo aéreo como alternativa à relação VEF_1 /capacidade vital forçada (CVF). **Métodos:** As equações sugeridas para a população brasileira em 2006 foram utilizadas para determinar os limites inferiores normais para as relações entre VEF_1/VEF_6 e VEF_1/CVF . Foram avaliadas as espirometrias de 155 pacientes com diferença entre a relação VEF_1/CVF prevista-observada abaixo de 15% e $VEF_1 \geq 60\%$ do previsto, com idades entre 20 e 84 anos e com tempo expiratório de 6 s no mínimo. Os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade para a espirometria sugeridos pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia foram preenchidos. **Resultados:** Os valores médios ($\pm dp$) para VEF_1/CVF e VEF_1/VEF_6 foram, respectivamente, $73 \pm 4\%$ e $75 \pm 3\%$. A obstrução ao fluxo aéreo foi detectada pela relação VEF_1/CVF em 61 pacientes, mas foi detectada pela relação VEF_1/VEF_6 em apenas 46 deles, mostrando uma sensibilidade de 75% ($p < 0,001$). **Conclusões:** A relação VEF_1/VEF_6 tem sensibilidade insuficiente para substituir a relação VEF_1/CVF no diagnóstico de obstrução leve ao fluxo aéreo.

Descritores: Volume expiratório forçado; Capacidade vital; Obstrução das vias respiratórias; Espirometria; Testes de função pulmonar.

Abstract

Objective: To evaluate the use of the forced expiratory volume in one second/forced expiratory volume in six seconds (FEV_1/FEV_6) ratio as an alternative to the FEV_1 /forced vital capacity (FVC) ratio in the detection of mild airway obstruction. **Methods:** Reference equations for the Brazilian population in 2006 were used in order to determine the lower limits of normality for the FEV_1/FEV_6 and FEV_1/FVC ratios. The spirometry findings of 155 patients from 20 to 84 years of age were analyzed. All of the patients presented the following: a $< 15\%$ difference between predicted and observed FEV_1/FVC ratio; an $FEV_1 \geq 60\%$ of predicted; and an exhalation time of at least 6 s. The Brazilian Thoracic Society criteria for acceptability and reproducibility in spirometry were met. **Results:** Mean values ($\pm SD$) for FEV_1/FEV_6 and FEV_1/FVC were $73 \pm 4\%$ and $75 \pm 3\%$, respectively. Using the FEV_1/FVC ratio, we identified airflow obstruction in 61 patients, compared with only 46 patients when we used the FEV_1/FEV_6 ratio, showing a sensitivity of 75% ($p < 0.001$). **Conclusions:** The FEV_1/FEV_6 ratio has poor sensitivity and should not be used to replace the FEV_1/FVC ratio in the diagnosis of mild airway obstruction.

Keywords: Forced expiratory volume; Vital capacity; Airway obstruction; Spirometry; Respiratory function tests.

Introdução

A espirometria é um exame não invasivo, de baixo custo, com muitas aplicações clínicas e que permite o diagnóstico de diversos distúrbios ventilatórios.⁽¹⁾

O distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO), observado principalmente em indivíduos com asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), é caracterizado por redução do fluxo expiratório em relação ao volume pulmonar expirado. O parâmetro clássico para caracterizar um distúrbio ventilatório como obstrutivo é a redução da relação entre o volume expi-

ratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e a capacidade vital forçada (CVF). A manobra de CVF é um teste que requer esforço e colaboração do paciente, pois exige que o mesmo esvazie completamente os pulmões de forma a atingir os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade em pelo menos três manobras. Cada uma dessas manobras pode durar até 20 s, sendo exaustivas para pacientes debilitados, idosos e com doença pulmonar avançada. Em indivíduos normais, a duração da manobra de CVF aumenta com a idade.^(1,2)

* Trabalho realizado no Laboratório de Função Pulmonar do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo – HSPE-SP – São Paulo (SP) Brasil.

1. Pós-graduando de Pneumologia. Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo – HSPE-SP – São Paulo (SP) Brasil.

2. Responsável pelo Laboratório de Função Pulmonar do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo – HSPE-SP – São Paulo (SP) Brasil.

3. Chefe da Clínica de Pneumologia. Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo – HSPE-SP – São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: André Luis Pinto Soares. Rua Pedro de Toledo, 1800, Vila Clementino, CEP 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

Tel/Fax 55 11 5574-6603. E-mail: drandrepinto@globo.com

Recebido para publicação em 21/7/2007. Aprovado, após revisão, em 26/9/2007.

Nos últimos anos, a relação VEF_1/VEF_6 nos primeiros seis segundos (VEF_1/VEF_6) foi proposta para o diagnóstico do DVO. As vantagens desta relação seriam: uma maior comodidade para o paciente na realização do exame, pois duraria apenas 6 s; uma diminuição do risco de síncope (embora raro); maior facilidade de atingir os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade; e, finalmente, a possibilidade da realização rápida dos exames em espirômetros portáteis, facilitando o diagnóstico precoce em massa de DVO.⁽³⁻¹⁰⁾ Valores previstos para esta relação foram recentemente derivados para a população brasileira.⁽¹¹⁾

O impacto positivo do diagnóstico precoce em pacientes com DVO se daria, principalmente, em pacientes pouco sintomáticos e com alteração mínima nos testes de função pulmonar. Diversos estudos avaliaram a sensibilidade da relação VEF_1/VEF_6 no diagnóstico de obstrução ao fluxo aéreo. Porém, doentes jovens ou com obstrução moderada e acentuada foram incluídos nos trabalhos, inflando a sensibilidade do teste.^(5,7,9,10) Na obstrução ao fluxo aéreo, em fase inicial, ocorre uma redução dos fluxos terminais, com prolongamento do tempo expiratório, que pode exceder 6 s. A relação VEF_1/VEF_6 pode, portanto, perder sensibilidade no diagnóstico precoce, especialmente em pacientes idosos que necessitam de um tempo progressivamente maior para completar a manobra da CVF.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a sensibilidade da relação VEF_1/VEF_6 no diagnóstico de limitação ao fluxo aéreo de grau leve.

Métodos

Foram avaliados 155 pacientes consecutivos de raça branca que realizaram espirometria nos laboratórios de função pulmonar do Hospital do Servidor Público Estadual e Centro Diagnóstico Brasil. Os exames foram realizados em dois equipamentos *Sensor Medics* por técnicos titulados em função pulmonar pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Foram incluídos no estudo casos com diferença entre a relação VEF_1/CVF prevista-observada de até 15% e $VEF_1 \geq 60\%$ do previsto, que preencheram os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade exigidos pela SBPT (incluindo tempo expiratório mínimo de 6 s). Os valores de referência utilizados foram os previstos recentemente propostos por alguns autores para a população brasileira.⁽¹¹⁾

Todos os casos incluídos tinham idade e estatura dentro da faixa dos valores observados para cada sexo na amostra de onde foram derivadas as equações de referência. Os valores para as relações derivados por este estudo são mostrados no Quadro 1.

A partir dos dados publicados em quatro estudos, foi possível calcular a sensibilidade da relação VEF_1/VEF_6 , considerando-se apenas os portadores de obstrução leve ao fluxo aéreo.^(5,7,8,10) A média de sensibilidade nestes estudos foi de 76%, resultando, portanto, em 24% de testes falso-negativos. Considerando este valor para o número de falso-negativos pela relação VEF_1/VEF_6 e um limite inferior do IC95% de 15%, (valor considerado elevado e inaceitável), pelo menos 90 testes espirométricos deveriam ser analisados para confirmação destes dados.⁽¹²⁾

O estudo foi feito retrospectivamente, com inclusão de testes funcionais solicitados de rotina pelos médicos assistentes ou por exames periódicos de saúde, com resguardo de sigilo médico. O estudo foi aprovado sem restrições pelo Comitê de Ética do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público, sob o número 031/07.

A obstrução ao fluxo aéreo foi caracterizada por valores para a relação VEF_1/CVF situados abaixo do 5º percentil do previsto. Os valores para as relações VEF_1/CVF e VEF_1/VEF_6 , classificados como normais ou reduzidos, foram comparados pelo teste qui-quadrado. O pacote estatístico utilizado foi o *Statistical Package for Social Sciences*, versão 10 (SPSS, Chicago, IL, EUA).⁽¹³⁾

Quadro 1 - Valores de referência previstos para a população brasileira.

	Fórmulas; percentis
Sexo masculino	
$VEF_1/CVF(\%)$	$120,3 - \text{estatura} \times 0,175 - \text{idade} \times 0,197$; 5º percentil = 7,6
$VEF_1/VEF_6(\%)$	$117,1 - \text{estatura} \times 0,165 - \text{idade} \times -0,151$; 5º percentil = 6,9
Sexo feminino	
$VEF_1/CVF(\%)$	$111,5 - \text{estatura} \times 0,14 - \text{idade} \times 0,158$; 5º percentil = 8,5
$VEF_1/VEF_6(\%)$	$105,9 - \text{estatura} \times 0,107 - \text{idade} \times 0,141$; 5º percentil = 7,9

VEF_1 : volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; e VEF_6 : volume expiratório forçado nos primeiros seis segundos. Fonte: Pereira et al.⁽¹¹⁾

Resultados

Os dados gerais da amostra estão descritos na Tabela 1.

A obstrução ao fluxo aéreo foi detectada pela relação VEF_1/CVF em 61 pacientes, mas foi detectada pela relação VEF_1/VEF_6 em apenas 46 deles ($p < 0,001$). Houve um caso falso-positivo. A sensibilidade da relação VEF_1/VEF_6 para a detecção de obstrução leve ao fluxo aéreo foi, portanto, de 75% ($p < 0,0001$) e a especificidade foi de 99%, como mostra a Tabela 2. O intervalo de confiança de 95% calculado para esta amostra foi de 19 a 31%.

Discussão

Neste estudo, encontramos um número elevado de falso-negativos para a relação VEF_1/VEF_6 no diagnóstico da obstrução leve ao fluxo aéreo.

O limite inferior da relação VEF_1/CVF é estabelecido subtraindo-se 7,6 e 8,5 dos valores previstos em homens e mulheres, respectivamente, na população brasileira.⁽¹¹⁾ Foram incluídos no presente estudo casos com diferença máxima entre relação VEF_1/CVF prevista e encontrada de 15 e $VEF_1 \geq 60\%$, para incluir apenas espirometrias possivelmente normais ou com obstrução leve ao fluxo aéreo.

Um estudo avaliou 337 espirometrias de indivíduos normais e de pacientes com DVO e distúrbio ventilatório restritivo.⁽⁷⁾ A sensibilidade da relação VEF_1/VEF_6 foi de 95%. Apenas 41 pacientes (12,1%) apresentavam DVO leve. Todos os casos de relações discordantes entre VEF_1/VEF_6 e VEF_1/CVF tinham valores da relação VEF_1/CVF próximos ao limite inferior da normalidade, com uma diferença máxima de quatro pontos percentuais. Quando o grupo de pacientes com obstrução leve é analisado

em separado, a sensibilidade da relação VEF_1/VEF_6 no diagnóstico da DVO leve cai para 73%.

Outro estudo⁽⁵⁾ avaliou 11.676 espirometrias de pacientes entre 20 e 80 anos e observou-se sensibilidade de 94% para a relação VEF_1/VEF_6 em comparação com a relação VEF_1/CVF . Do total desta amostra, 13,3% eram constituídos por pacientes com DVO leve. Assim como no outro estudo já mencionado, 100% dos pacientes discordantes estavam próximos ao limite inferior de normalidade. Quando o grupo de pacientes com obstrução leve é analisado em separado, a sensibilidade da relação VEF_1/VEF_6 para o diagnóstico de DVO leve é de 82%.

Outro estudo, ainda,⁽⁹⁾ avaliou 1.139 espirometrias de trabalhadores entre 18 e 71 anos. O trabalho mostrou uma sensibilidade de 92% para a relação VEF_1/VEF_6 . Esta amostra era representada, principalmente, por pacientes com espirometria normal: apenas 14,4% apresentavam obstrução (gravidade da obstrução não classificada). Além disso, a média de idade dos pacientes estudados foi de 37 anos, o que infla a sensibilidade da relação VEF_1/VEF_6 .

Alguns autores⁽¹⁰⁾ estudaram 1.926 testes espirométricos, avaliando a sensibilidade da relação VEF_1/VEF_6 em diferentes grupos étnicos e diferentes graus de obstrução ao fluxo aéreo. A sensibilidade geral foi de 85,6%. A sensibilidade da relação variou de 100% entre os pacientes com obstrução acentuada e 74% entre os pacientes com obstrução leve.

Os resultados observados no presente estudo são concordantes com os dados dos autores acima citados,^(5,7,9,10) e mostram claramente que a relação VEF_1/VEF_6 tem sensibilidade insuficiente para a detecção de obstrução leve ao fluxo aéreo.

Outros autores,⁽¹⁴⁾ com base em um estudo de indivíduos com mais de 60 anos de idade, sugeriram que o valor de 73% para a relação VEF_1/VEF_6 poderia substituir o valor fixo de 70% para

Tabela 1 – Características da amostra de 155 pacientes.^a

Variável	
Sexo masculino/feminino	60/95
Idade, anos	56 ± 15
CVF, % do previsto	96 ± 15
VEF_1 , % do previsto	87 ± 14
VEF_1/CVF , %	73 ± 4
VEF_1/VEF_6 , %	75 ± 3

CVF: capacidade vital forçada; VEF_1 : volume expiratório forçado no primeiro segundo; e VEF_6 : volume expiratório forçado nos primeiros seis segundos. ^aOs dados contínuos são apresentados como média ± desvio padrão.

Tabela 2 – Comparação entre valores espirométricos normais e reduzidos.^a

	VEF_1/VEF_6		Total
	Reduzida	Normal	
Reduzida	46	1	47
Normal	15	93	108
Total	61	94	155

VEF_1 : volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; e VEF_6 : volume expiratório forçado nos primeiros seis segundos. ^aSensibilidade = 75%; e especificidade = 99%.

a relação VEF_1/CVF , proposto pelo consenso do *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD)⁽¹⁵⁾ para caracterizar a obstrução ao fluxo aéreo. As limitações do uso de um valor fixo da relação VEF_1/CVF para caracterizar a obstrução são amplamente reconhecidas.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ A relação VEF_1/CVF cai com a idade.⁽¹¹⁾ Na população brasileira, o limite inferior de 70% é atingido aos 65 anos, em média, para os homens e aos 70 anos para as mulheres.⁽¹¹⁾ Indivíduos fumantes e sensíveis aos efeitos do tabaco irão exibir valores reduzidos para a relação VEF_1/CVF aproximadamente aos 45 anos. A esta idade, o valor inferior do previsto situa-se em torno de 75%. Como resultado destes dados, a frequência de detecção de obstrução ao fluxo aéreo será insuficiente na faixa etária onde a DPOC é incipiente, e exagerada em idosos.⁽¹⁸⁾ Embora todo fumante deva ser instado a interromper o tabagismo, a detecção de obstrução ao fluxo aéreo pode resultar em maior cessação, como demonstrado em alguns estudos.⁽¹⁹⁾

Após a submissão do presente trabalho, um estudo nacional comparou a sensibilidade da relação VEF_1/VEF_6 com a relação VEF_1/CVF em um trabalho de campo.⁽²⁰⁾ Apenas duas curvas foram consideradas como aceitáveis. A raça dos indivíduos testados não foi referida. A obstrução foi considerada presente pela relação $VEF_1/CVF < 70\%$. Já para a relação VEF_1/VEF_6 , foram utilizados os limites inferiores individuais sugeridos por Hankinson, sem especificação da raça (existem valores para caucasianos, México-americanos e para a raça negra, derivados da população norte-americana). Estes dados podem ter subestimado a sensibilidade da relação VEF_1/CVF e hiperestimado a sensibilidade da relação VEF_1/VEF_6 .

Em uma amostra brasileira de indivíduos sem doença cardiorespiratória,⁽¹¹⁾ o tempo expiratório em 270 homens, com idade entre 26 e 86 anos, foi de $7,07 \pm 1,56$ s e, em 373 mulheres, com idade entre 20 e 85 anos, foi de $6,13 \pm 1,35$ s. O tempo expiratório situou-se, em geral, abaixo de 6 s em homens com idade abaixo de 45 anos e em mulheres com idade abaixo de 50 anos. Porém, tempos acima de 6 s são não raramente observados em faixas etárias menores.⁽¹¹⁾

Recentemente, o consenso GOLD, em sua versão eletrônica, faz a ressalva de que, em idosos, o uso de um ponto de corte fixo de 70% pode resultar em resultados falso-positivos. Porém, no mesmo docu-

mento, fica claro que persiste a recomendação de caracterizar a obstrução ao fluxo aéreo pela relação fixa de $VEF_1/CVF < 70\%$.⁽²¹⁾ Além disso, o consenso GOLD recomenda que este valor seja aquele obtido após broncodilatador, parâmetro para o qual não existem valores de referência.

A obstrução incipiente em doenças obstrutivas difusas, como a DPOC e a asma, se faz por lentidão dos fluxos terminais, com prolongamento do tempo expiratório. Fica difícil entender, fisiopatologicamente, como a relação VEF_1/VEF_6 pode situar-se abaixo do limite inferior do previsto em determinado número de casos, nos quais a relação VEF_1/CVF permanece normal.^(5,7) Em nosso estudo, apenas um caso teve relação VEF_1/VEF_6 isoladamente reduzida.

Todos os trabalhos citados anteriormente utilizaram a equação de Hankinson como referência de normalidade.⁽³⁾ Os valores de referência utilizados no presente trabalho foram os propostos recentemente para a população brasileira.⁽¹¹⁾ Estes diferem significativamente dos propostos por Hankinson.⁽³⁾ Os valores previstos para as relações VEF_1/CVF e VEF_1/VEF_6 caem com a estatura, por efeito de maior compressão dinâmica resultante de maior força muscular.⁽¹¹⁾ A não correção para a estatura resulta em frequência superestimada de obstrução ao fluxo aéreo em indivíduos com estatura elevada.⁽¹¹⁾ Nas equações propostas por Hankinson, apenas a idade é considerada nas regressões.

Do ponto de vista epidemiológico e da evolução da doença, a detecção precoce da DPOC é importante, o que é dificultado pela utilização da relação VEF_1/VEF_6 .

Em conclusão, a relação VEF_1/VEF_6 tem sensibilidade insuficiente para substituir a relação VEF_1/CVF no diagnóstico de obstrução leve ao fluxo aéreo em brasileiros da raça branca.

Referências

1. Pereira CA. Espirometria. J. Pneumol. 2002;28(supl.3):1-82.
2. Ferguson GT, Enright PL, Buist AS, Higgins MW. Office spirometry for lung health assessment in adults: A consensus statement from the National Lung Health Education Program. Chest. 2000;117(4):1146-61.
3. 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(1):179-87.
4. Hankinson JL, Crapo RO, Jensen RL. Spirometric reference values for the 6-s FVC maneuver. Chest. 2003;124(5):1805-11.
5. Vandervoort J, Verbanck S, Schuermans D, Kartounian J, Vincken W. Obstructive and restrictive spirometric patterns:

- fixed cut-offs for FEV1/FEV6 and FEV6. *Eur Respir J*. 2006;27(2):378-83.
6. Enright RL, Connett JE, Bailey WC. The FEV1/FEV6 predicts lung function decline in adult smokers. *Respir Med*. 2002;96(6):444-9.
 7. Swanney MP, Jensen RL, Crichton DA, Beckert LE, Cardno LA, Crapo RO. FEV(6) is an acceptable surrogate for FVC in the spirometric diagnosis of airway obstruction and restriction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(3 Pt 1):917-9.
 8. Vandevoorde J, Verbanck S, Schuermans D, Kartounian J, Vincken W. FEV1/FEV6 and FEV6 as an alternative for FEV1/FVC and FVC in the spirometric detection of airway obstruction and restriction. *Chest*. 2005;127(5):1560-4.
 9. Akpınar-Elci M, Fedan KB, Enright PL. FEV6 as a surrogate for FVC in detecting airways obstruction and restriction in the workplace. *Eur Respir J*. 2006;27(2):374-7.
 10. Fukunaga M, Kim EJ, Sundaram SC, Sullivan J, Friedmann P, Salzman SH. Forced expiratory volume in 1 second/forced expiratory volume in 6 seconds (FEV1/FEV6) is a suboptimal surrogate for FEV1/Forced vital capacity (FEV1/FVC) in the spirometric diagnosis of airflow obstruction in a diverse urban population. *Chest*. 2005;128(4):1725.
 11. Pereira CA; Sato T; Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406.
 12. Ingelfinger JA, Mosteller F, Thibodeau LA, Ware JH. Assessing treatment efficacy by analyzing counts. In: Ingelfinger JA, Mosteller F, Thibodeau LA, Ware JH, editors. *Biostatistics in clinical medicine*. 3rd Ed. New York: McGraw-Hill; 1994. p. 132-54.
 13. SPSS - Statistical Package for the Social Sciences [homepage on the Internet]. Chicago: SPSS Inc. [cited 2007 July 21]. Available from: <http://www.spss.com>
 14. Melbye H, Medbø A, Crockett A. The FEV1/FEV6 ratio is a good substitute for the FEV1/FVC ratio in the elderly. *Prim Care Respir J*. 2006;15(5):294-8.
 15. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(5):1256-76.
 16. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Mørkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J*. 2002;20(5):1117-22.
 17. Roberts SD, Farber MO, Knox KS, Phillips GS, Bhatt NY, Mastrorade JG, et al. FEV1/FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. *Chest*. 2006;130(1):200-6.
 18. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Spirometric criteria for airway obstruction: Use percentage of FEV1/FVC ratio below the fifth percentile, not < 70%. *Chest*. 2007;131(2):349-55.
 19. Bednarek M, Gorecka D, Wielgomas J, Czajkowska-Malinowska M, Regula J, Mieszko-Filipczyk G, et al. Smokers with airway obstruction are more likely to quit smoking. *Thorax*. 2006;61(10):869-73.
 20. Lundgren FL, Cabral MM, Clímaco DC, Macedo LG, Coelho MA, Dias AL. Determination of the efficacy of FEV6 as a surrogate for FVC in the diagnostic screening for chronic obstructive pulmonary disease through the comparison of FEV1/FVC and FEV1/FEV6 ratios. *J Bras Pneumol*. 2007; 33(2):148-51.
 21. GOLD Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [homepage on the Internet]. [updated 2006 Nov; cited 2007 July 21]. Available from: www.goldcopd.com